

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-300977

(P2003-300977A)

(43)公開日 平成15年10月21日 (2003.10.21)

(51)Int.Cl.⁷
C 0 7 D 473/06
A 6 1 K 31/522
A 6 1 P 1/02
1/04
1/14

識別記号

F I
C 0 7 D 473/06
A 6 1 K 31/522
A 6 1 P 1/02
1/04
1/14

テマコード^{*}(参考)
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 請求項の数18 O L (全 18 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2002-108377(P2002-108377)

(22)出願日 平成14年4月10日 (2002.4.10)

(71)出願人 000183370
住友製薬株式会社
大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

(72)発明者 中平 博之
大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住
友製薬株式会社内

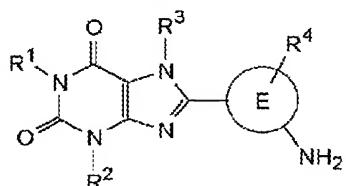
(74)代理人 100121588
弁理士 五十部 積
Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB07 MA01
MA04 NA14 ZA66 ZA67 ZA68
ZA70 ZA81 ZA96 ZA97 ZB02
ZB08 ZB15 ZB21 ZB26 ZC20
ZC35 ZC41 ZC55

(54)【発明の名称】 キサンチン誘導体

(57)【要約】

【課題】 DPP-IV阻害活性が高く、または安全性、
毒性等で改善された化合物の提供。

【解決手段】 下記式で表されるキサンチン誘導体、そ
のプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

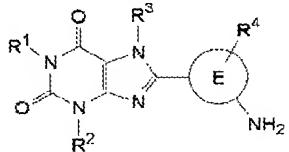


[式中、環Eは6員もしくは7員の炭化水素環、または
6員もしくは7員のヘテロ環等を表す。R¹ およびR²
はそれぞれ水素原子、置換されてもよいアルキル等を表
す。R³ は置換されてもよいアリール、置換されてもよ
い1-アリールアルキル等を表す。R⁴ は1つまたは2つ
あってよく、独立して水素原子、置換されてもよいアル
キル等を表す。]

1

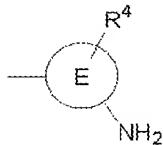
【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式で表されるキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

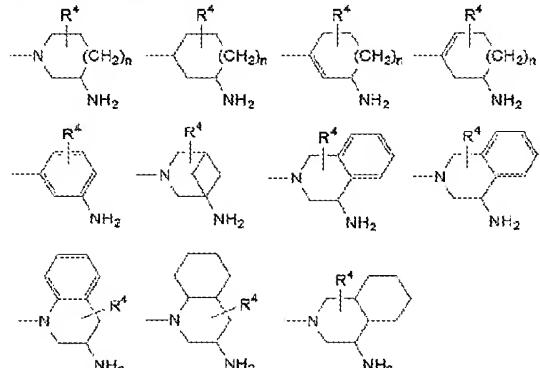


〔式中、環Eは6員もしくは7員の炭化水素環、または6員もしくは7員のヘテロ環を表す。ここで、該炭化水素環および該ヘテロ環は架橋してもよく、あるいは炭化水素環またはヘテロ環と縮合してもよい。R¹は水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアルキニルまたは置換されてもよいシクロアルキルを表す。R²は水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニルまたは置換されてもよいアルキニルを表す。R³は置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよい1-アリールアルキル、置換されてもよい1-ヘテロアリールアルキル、置換されてもよい2-アルケニルまたは置換されてもよい1-(シクロアルケニル)アルキルを表す。R⁴は1つまたは2つ存在し、独立して水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアルキニル、置換されてもよいアミノまたは置換されてもよいアリールを表す。〕

【請求項2】 式：

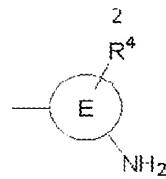


で表される基が、下記式のいずれかで示される基である請求項1記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。



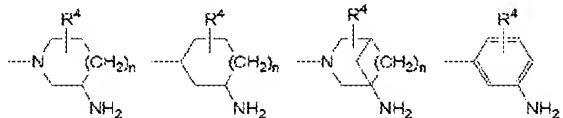
〔式中、R⁴は請求項1における意義と同義である。nは1または2を表す。〕

【請求項3】 式：



10

で表される基が、下記式のいずれかで示される基である請求項1記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。



〔式中、R⁴は請求項1における意義と同義である。nは1または2を表す。〕

20

【請求項4】 環Eがピペリジン、アゼパン、シクロヘキサン、シクロヘプタンまたはベンゼンである請求項1記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

20

【請求項5】 R¹が水素原子、C₁～₃アルキル、C₃～₆アルケニルまたはC₂～₆アルキニルである請求項1～4のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

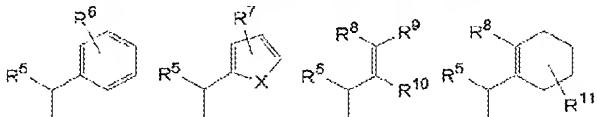
20

【請求項6】 R²が水素原子、C₁～₃アルキル、アリルまたはプロパルギルである請求項1～5のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

20

【請求項7】 R³が下記式のいずれかの基である請求項1～6のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

30



30

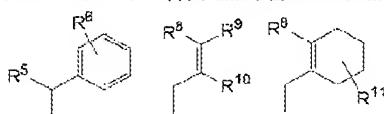
〔式中、Xは、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-または-N(R¹～²)-を表す。R⁶は水素原子またはC₁～₃アルキルを表す。R⁶は2位および/または3位に1つまたは2つ存在し、独立して水素原子、ハロゲン置換されてもよいC₁～₃アルキル、ハロゲン原子、C₁～₃アルコキシ、シアノまたはメチレンジオキシを表す。R⁷は1つまたは2つ存在し、独立して水素原子、ハロゲン置換されてもよいC₁～₃アルキル、ハロゲン原子、C₁～₃アルコキシまたはシアノを表す。R⁸はメチル、エチル、塩素原子または臭素原子を表す。R⁹は水素原子、メチル、エチル、塩素原子または臭素原子を表す。R¹⁰は水素原子、メチルまたはエチルを表す。R¹¹は1つまたは2つ存在し、水素原子またはC₁～₃アルキルを表す。R¹～²は水素原子またはC₁～₃アルキルを表す。〕

30

【請求項8】 R³が下記式のいずれかの基である請求項1～6のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロ

3

ドラッグまたはそれらの薬理学上許容される塩。



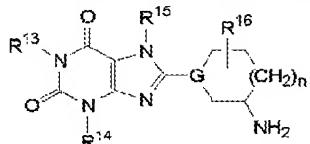
[式中、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は、請求項7における意義と同義である。]

【請求項9】 R^3 が C_{1-3} アルキル、 C_{4-8} アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子で2位で置換されたベンジル、3-クロロ-2-ブテニルまたはブレニルである請求項1～6のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

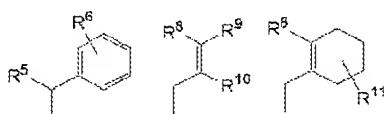
【請求項10】 アミノ基が結合している原子が $s\ p^3$ 炭素原子であり、 R^4 がメチルまたはエチルであって、その炭素原子に結合している請求項1～9のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項11】 R^4 が水素原子である請求項1～9のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項12】 下記式で表されるキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。



式中、 R^{1-3} は水素原子、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{3-6} アルキニルを表す。 R^{1-4} は水素原子、 C_{1-3} アルキル、アリルまたはプロパルギルを表す。 R^{1-5} は下記式のいずれかの基を表す。



(R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は、請求項7における意義と同義である。) R^{10} は1つまたは2つ存在し、独立して水素原子もしくは C_{1-3} 、アルキルを表すか、またはメチレンもしくはエチレンとなってGを含む環を構成する炭素原子の1つと結合する。 n は1または2を表す。Gは窒素原子またはメチンを表す。]

【請求項 13】 Gが窒素原子である請求項 12 記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項14】 nが1である請求項12または13記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

5

【請求項15】 $R^{1,6}$ がメチルまたはエチルであつて、アミノ基が結合している炭素原子に結合している請求項12～14のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項16】 R^{1~4} が水素原子である請求項12~14のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項17】 請求項1～16のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩からなる医薬。

【請求項18】 請求項1～16のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩からなるジペチジルペチダーゼ-IV阻害剤。

【発明の詳細な説明】

[0 0 0 1]

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬として有用な新規なキサンチン誘導体に関する。より詳しくは、ジペチジルペチダーゼ IV (DPP IV) 阻害剤として有効な新規なキサンチン誘導体に関する。

[0 0 0 2]

【従来の技術】DPP-IVは、体内に広範に存在するセリンプロテアーゼであり、N末端のジペプチドを水解遊離するジペプチジルアミノペプチダーゼの一種であり、N末端から2番目のアミノ酸がプロリンであるペプチドに特に強く作用することから、プロリルエンドペプチダーゼとも呼ばれている。DPP-IVは内分泌系や神経内分泌系、免疫機能などに関与する様々な生体由来ペプチドを基質とすることが知られている。パンクレアティックポリペプチド(PP)およびニューロペプチドY(NPY)等に代表されるパンクレアティックポリペプチドファミリー、パソアクティブインテスティナルポリペプチド(VIP)、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)、グルコース依存性インスリノトロビックポリペプチド(GIP)および成長ホルモン分泌促進因子(GRF)等に代表されるグルカゴン/VIPファミリー、そしてケモカインファミリーなど多くの生理活性ペプチドがDPP-IVの基質となり、活性化/不活性化や代謝促進などの影響をうけることが知られている(J. L. Langner and S. Ansorge編集 "Cellular Peptidases in Immune Functions and Disease2", Advances in Experimental Medicine and Biology Vol. 477)。DPP-IVは、GLP-1のN末端から2アミノ酸(His-Ala)を切断する。切断されたペプチドはGLP-1受容体に弱く結合するもの

40 Immune Functions and Disease2", Advances in Experimental Medicine and Biology Vol. 477). DPP-IVは、GLP-1のN末端から2アミノ酸(His-Ala)を切断する。切断されたペプチドはGLP-1受容体に弱く結合するものの、受容体の活性化作用を有さず、アンタゴニストとして作用することが知られている(L.B.Knudsenら, European Journal of Pharmacology, Vol. 318, p429-435, 1996)。このDPP-IVによるGLP-1の血中における代謝は非常に迅速であることが知られており、DPP-IVの阻害により血中の活性型GLP-1濃度の上昇が期待される(T.J.Kieffe
 50 ら, Endocrinology, Vol. 136, p3585-3596, 1995)。GL

P-1は糖分の摂取によって腸管から分泌されるペプチドであり、グルコース応答性の胰臓インスリン分泌に対する主要な促進因子である。また、GLP-1は胰臓β細胞におけるインスリン合成の促進作用や、β細胞増殖の促進作用を有していることが知られている。さらに、消化管や肝臓、筋肉、脂肪組織などにおいてもGLP-1受容体が発現していることが知られており、GLP-1はこれらの組織において、消化管活動や胃酸分泌、グリコーゲンの合成や分解、インスリン依存性のグルコース取り込みなどに作用することが知られている。したがって、DPP-IV阻害による血中GLP-1濃度の上昇により、血糖値に依存したインスリン分泌の促進、胰臓機能の改善、食後高血糖の改善、耐糖能異常の改善、インスリン抵抗性の改善などの効果がもたらされると期待され、2型糖尿病（非インスリン依存性糖尿病）の治療における有効性が期待される（R.A.Pedersonら、Diabetes Vol.47, p1253-1258, 1998）。種々のDPP-IV阻害剤が報告（WO 98/19998、WO 00/34241、WO 99/38501等）されており、WO 02/02560では、ビペリジン環等を有するキサンチン誘導体がDPP-IV阻害剤として有効であることが報告されている。

【0003】

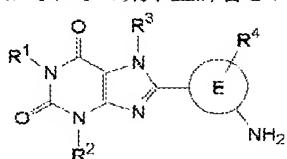
【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、DPP-IV阻害活性が高く、または安全性、毒性等で改善された化合物を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、アミノ基を特定の位置に有するキサンチン誘導体が、高いDPP-IV阻害活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】すなわち、本発明は、以下の通りである。

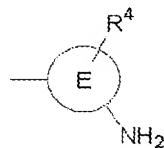
【1】 下記式で表されるキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。



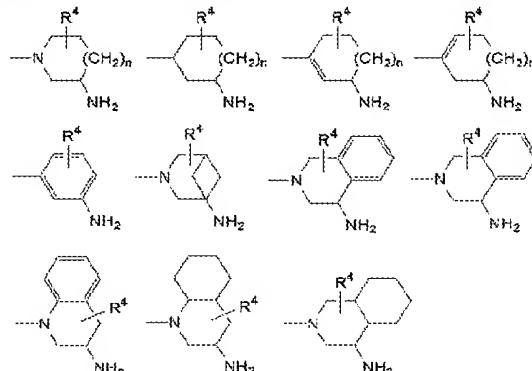
【式中、環Eは6員もしくは7員の炭化水素環、または6員もしくは7員のヘテロ環を表す。ここで、該炭化水素環および該ヘテロ環は架橋してもよく、あるいは炭化水素環またはヘテロ環と縮合してもよい。R¹は水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアルキニルまたは置換されてもよいシクロアルキルを表す。R²は水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニルまたは置換されてもよいアルキニルを表す。R³は置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよい1-アリールアルキル、置換されてもよい1-ヘテロアリールアルキル、置換されてもよい2-アル

ケニルまたは置換されてもよい1-(1-シクロアルケニル)アルキルを表す。R⁴は1つまたは2つ存在し、独立して水素原子、置換されてもよいアルキル、置換されてもよいアルケニル、置換されてもよいアルキニル、置換されてもよいアミノまたは置換されてもよいアリールを表す。】

【0006】 [2] 式：

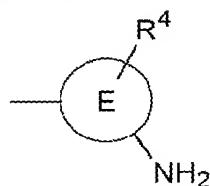


で表される基が、下記式のいずれかで示される基である
【1】記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

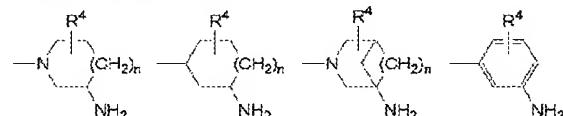


【式中、R⁴は前記と同義である。nは1または2を表す。】

【0007】 [3] 式：



で表される基が、下記式のいずれかで示される基である
【1】記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。



【式中、R⁴は前記と同義である。nは1または2を表す。】

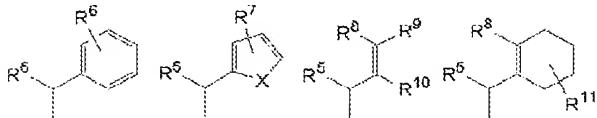
【4】 環Eがビペリジン、アゼバン、シクロヘキサン、シクロヘプタンまたはベンゼンである【1】記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

【0008】 [5] R¹が水素原子、C₁~₈アルキル、C₂~₈アルケニルまたはC₃~₈アルキニルであ

る〔1〕～〔4〕のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

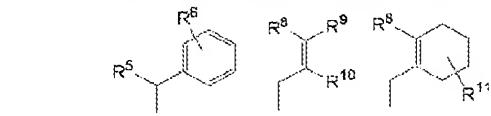
〔6〕 R^3 が水素原子、 C_{1-3} アルキル、アリルまたはプロパルギルである〔1〕～〔5〕のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

〔7〕 R^3 が下記式のいずれかの基である〔1〕～〔6〕のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。



〔式中、Xは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ または $-N(R^{12})-$ を表す。 R^5 は水素原子または C_{1-3} アルキルを表す。 R^6 は2位および/または3位に1つまたは2つ存在し、独立して水素原子、ハロゲン置換されてもよい C_{1-3} アルキル、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシ、シアノまたはメチレンジオキシを表す。 R^7 は1つまたは2つ存在し、独立して水素原子、ハロゲン置換されてもよい C_{1-3} アルキル、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルコキシまたはシアノを表す。 R^8 はメチル、エチル、塩素原子または臭素原子を表す。 R^9 は水素原子、メチル、エチル、塩素原子または臭素原子を表す。 R^{10} は水素原子、メチルまたはエチルを表す。 R^{11} は1つまたは2つ存在し、水素原子または C_{1-3} アルキルを表す。 R^{12} は水素原子または C_{1-3} アルキルを表す。〕

〔8〕 R^3 が下記式のいずれかの基である〔1〕～〔6〕のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。



〔式中、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および R^{11} は、前記と同義である。〕

〔0009〕〔9〕 R^3 が C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子で2位で置換されたベンジル、3-クロロ-2-ブチニルまたはブレニルである〔1〕～〔6〕のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

〔10〕 アミノ基が結合している原子がs p³ 炭素原子であり、 R^4 がメチルまたはエチルであって、その炭素原子に結合している〔1〕～〔9〕のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩。

〔11〕 R^4 が水素原子である〔1〕～〔9〕のいずれか記載のキサンチン誘導体、そのプロドラッグまたは

10 16 20 26 30 36 42 48 54 60 66 72 78 84 90 96 102 108 114 120 126 132 138 144 150 156 162 168 174 180 186 192 198 204 210 216 222 228 234 240 246 252 258 264 270 276 282 288 294 296 302 308 314 320 326 332 338 344 350 356 362 368 374 380 386 392 398 404 410 416 422 428 434 440 446 452 458 464 470 476 482 488 494 496 502 508 514 520 526 532 538 544 550 556 562 568 574 580 586 592 598 604 610 616 622 628 634 640 646 652 658 664 670 676 682 688 694 696 702 708 714 720 726 732 738 744 750 756 762 768 774 780 786 792 798 804 810 816 822 828 834 840 846 852 858 864 870 876 882 888 894 896 902 908 914 920 926 932 938 944 950 956 962 968 974 980 986 992 998 1004 1010 1016 1022 1028 1034 1040 1046 1052 1058 1064 1070 1076 1082 1088 1094 1096 1102 1108 1114 1120 1126 1132 1138 1144 1150 1156 1162 1168 1174 1180 1186 1192 1198 1204 1210 1216 1222 1228 1234 1240 1246 1252 1258 1264 1270 1276 1282 1288 1294 1296 1302 1308 1314 1320 1326 1332 1338 1344 1350 1356 1362 1368 1374 1380 1386 1392 1398 1404 1410 1416 1422 1428 1434 1440 1446 1452 1458 1464 1470 1476 1482 1488 1494 1496 1502 1508 1514 1520 1526 1532 1538 1544 1550 1556 1562 1568 1574 1580 1586 1592 1598 1604 1610 1616 1622 1628 1634 1640 1646 1652 1658 1664 1670 1676 1682 1688 1694 1696 1702 1708 1714 1720 1726 1732 1738 1744 1750 1756 1762 1768 1774 1780 1786 1792 1798 1804 1810 1816 1822 1828 1834 1840 1846 1852 1858 1864 1870 1876 1882 1888 1894 1896 1902 1908 1914 1920 1926 1932 1938 1944 1950 1956 1962 1968 1974 1980 1986 1992 1998 2004 2010 2016 2022 2028 2034 2040 2046 2052 2058 2064 2070 2076 2082 2088 2094 2096 2102 2108 2114 2120 2126 2132 2138 2144 2150 2156 2162 2168 2174 2180 2186 2192 2198 2204 2210 2216 2222 2228 2234 2240 2246 2252 2258 2264 2270 2276 2282 2288 2294 2296 2302 2308 2314 2320 2326 2332 2338 2344 2350 2356 2362 2368 2374 2380 2386 2392 2398 2404 2410 2416 2422 2428 2434 2440 2446 2452 2458 2464 2470 2476 2482 2488 2494 2496 2502 2508 2514 2520 2526 2532 2538 2544 2550 2556 2562 2568 2574 2580 2586 2592 2598 2604 2610 2616 2622 2628 2634 2640 2646 2652 2658 2664 2670 2676 2682 2688 2694 2696 2702 2708 2714 2720 2726 2732 2738 2744 2750 2756 2762 2768 2774 2780 2786 2792 2798 2804 2810 2816 2822 2828 2834 2840 2846 2852 2858 2864 2870 2876 2882 2888 2894 2896 2902 2908 2914 2920 2926 2932 2938 2944 2950 2956 2962 2968 2974 2980 2986 2992 2998 3004 3010 3016 3022 3028 3034 3040 3046 3052 3058 3064 3070 3076 3082 3088 3094 3096 3102 3108 3114 3120 3126 3132 3138 3144 3150 3156 3162 3168 3174 3180 3186 3192 3198 3204 3210 3216 3222 3228 3234 3240 3246 3252 3258 3264 3270 3276 3282 3288 3294 3296 3302 3308 3314 3320 3326 3332 3338 3344 3350 3356 3362 3368 3374 3380 3386 3392 3398 3404 3410 3416 3422 3428 3434 3440 3446 3452 3458 3464 3470 3476 3482 3488 3494 3496 3502 3508 3514 3520 3526 3532 3538 3544 3550 3556 3562 3568 3574 3580 3586 3592 3598 3604 3610 3616 3622 3628 3634 3640 3646 3652 3658 3664 3670 3676 3682 3688 3694 3696 3702 3708 3714 3720 3726 3732 3738 3744 3750 3756 3762 3768 3774 3780 3786 3792 3798 3804 3810 3816 3822 3828 3834 3840 3846 3852 3858 3864 3870 3876 3882 3888 3894 3896 3902 3908 3914 3920 3926 3932 3938 3944 3950 3956 3962 3968 3974 3980 3986 3992 3998 4004 4010 4016 4022 4028 4034 4040 4046 4052 4058 4064 4070 4076 4082 4088 4094 4096 4102 4108 4114 4120 4126 4132 4138 4144 4150 4156 4162 4168 4174 4180 4186 4192 4198 4204 4210 4216 4222 4228 4234 4240 4246 4252 4258 4264 4270 4276 4282 4288 4294 4296 4302 4308 4314 4320 4326 4332 4338 4344 4350 4356 4362 4368 4374 4380 4386 4392 4398 4404 4410 4416 4422 4428 4434 4440 4446 4452 4458 4464 4470 4476 4482 4488 4494 4496 4502 4508 4514 4520 4526 4532 4538 4544 4550 4556 4562 4568 4574 4580 4586 4592 4598 4604 4610 4616 4622 4628 4634 4640 4646 4652 4658 4664 4670 4676 4682 4688 4694 4696 4702 4708 4714 4720 4726 4732 4738 4744 4750 4756 4762 4768 4774 4780 4786 4792 4798 4804 4810 4816 4822 4828 4834 4840 4846 4852 4858 4864 4870 4876 4882 4888 4894 4896 4902 4908 4914 4920 4926 4932 4938 4944 4950 4956 4962 4968 4974 4980 4986 4992 4998 5004 5010 5016 5022 5028 5034 5040 5046 5052 5058 5064 5070 5076 5082 5088 5094 5096 5102 5108 5114 5120 5126 5132 5138 5144 5150 5156 5162 5168 5174 5180 5186 5192 5198 5204 5210 5216 5222 5228 5234 5240 5246 5252 5258 5264 5270 5276 5282 5288 5294 5296 5302 5308 5314 5320 5326 5332 5338 5344 5350 5356 5362 5368 5374 5380 5386 5392 5398 5404 5410 5416 5422 5428 5434 5440 5446 5452 5458 5464 5470 5476 5482 5488 5494 5496 5502 5508 5514 5520 5526 5532 5538 5544 5550 5556 5562 5568 5574 5580 5586 5592 5598 5604 5610 5616 5622 5628 5634 5640 5646 5652 5658 5664 5670 5676 5682 5688 5694 5696 5702 5708 5714 5720 5726 5732 5738 5744 5750 5756 5762 5768 5774 5780 5786 5792 5798 5804 5810 5816 5822 5828 5834 5840 5846 5852 5858 5864 5870 5876 5882 5888 5894 5896 5902 5908 5914 5920 5926 5932 5938 5944 5950 5956 5962 5968 5974 5980 5986 5992 5998 6004 6010 6016 6022 6028 6034 6040 6046 6052 6058 6064 6070 6076 6082 6088 6094 6096 6102 6108 6114 6120 6126 6132 6138 6144 6150 6156 6162 6168 6174 6180 6186 6192 6198 6204 6210 6216 6222 6228 6234 6240 6246 6252 6258 6264 6270 6276 6282 6288 6294 6296 6302 6308 6314 6320 6326 6332 6338 6344 6350 6356 6362 6368 6374 6380 6386 6392 6398 6404 6410 6416 6422 6428 6434 6440 6446 6452 6458 6464 6470 6476 6482 6488 6494 6496 6502 6508 6514 6520 6526 6532 6538 6544 6550 6556 6562 6568 6574 6580 6586 6592 6598 6604 6610 6616 6622 6628 6634 6640 6646 6652 6658 6664 6670 6676 6682 6688 6694 6696 6702 6708 6714 6720 6726 6732 6738 6744 6750 6756 6762 6768 6774 6780 6786 6792 6798 6804 6810 6816 6822 6828 6834 6840 6846 6852 6858 6864 6870 6876 6882 6888 6894 6896 6902 6908 6914 6920 6926 6932 6938 6944 6950 6956 6962 6968 6974 6980 6986 6992 6998 7004 7010 7016 7022 7028 7034 7040 7046 7052 7058 7064 7070 7076 7082 7088 7094 7096 7102 7108 7114 7120 7126 7132 7138 7144 7150 7156 7162 7168 7174 7180 7186 7192 7198 7204 7210 7216 7222 7228 7234 7240 7246 7252 7258 7264 7270 7276 7282 7288 7294 7296 7302 7308 7314 7320 7326 7332 7338 7344 7350 7356 7362 7368 7374 7380 7386 7392 7398 7404 7410 7416 7422 7428 7434 7440 7446 7452 7458 7464 7470 7476 7482 7488 7494 7496 7502 7508 7514 7520 7526 7532 7538 7544 7550 7556 7562 7568 7574 7580 7586 7592 7598 7604 7610 7616 7622 7628 7634 7640 7646 7652 7658 7664 7670 7676 7682 7688 7694 7696 7702 7708 7714 7720 7726 7732 7738 7744 7750 7756 7762 7768 7774 7780 7786 7792 7798 7804 7810 7816 7822 7828 7834 7840 7846 7852 7858 7864 7870 7876 7882 7888 7894 7896 7902 7908 7914 7920 7926 7932 7938 7944 7950 7956 7962 7968 7974 7980 7986 7992 7998 8004 8010 8016 8022 8028 8034 8040 8046 8052 8058 8064 8070 8076 8082 8088 8094 8096 8102 8108 8114 8120 8126 8132 8138 8144 8150 8156 8162 8168 8174 8180 8186 8192 8198 8204 8210 8216 8222 8228 8234 8240 8246 8252 8258 8264 8270 8276 8282 8288 8294 8296 8302 8308 8314 8320 8326 8332 8338 8344 8350 8356 8362 8368 8374 8380 8386 8392 8398 8404 8410 8416 8422 8428 8434 8440 8446 8452 8458 8464 8470 8476 8482 8488 8494 8496 8502 8508 8514 8520 8526 8532 8538 8544 8550 8556 8562 8568 8574 8580 8586 8592 8598 8604 8610 8616 8622 8628 8634 8640 8646 8652 8658 8664 8670 8676 8682 8688 8694 8696 8702 8708 8714 8720 8726 8732 8738 8744 8750 8756 8762 8768 8774 8780 8786 8792 8798 8804 8810 8816 8822 8828 8834 8840 8846 8852 8858 8864 8870 8876 8882 8888 8894 8896 8902 8908 8914 8920 8926 8932 8938 8944 8950 8956 8962 8968 8974 8980 8986 8992 8998 9004 9010 9016 9022 9028 9034 9040 9046 9052 9058 9064 9070 9076 9082 9088 9094 9096 9102 9108 9114 9120 9126 9132 9138 9144 9150 9156 9162 9168 9174 9180 9186 9192 9198 9204 9210 9216 9222 9228 9234 9240 9246 9252 9258 9264 9270 9276 9282 9288 9294 9296 9302 9308 9314 9320 9326 9332 9338 9344 9350 9356 9362 9368 9374 9380 9386 9392 9398 9404 9410 9416 9422 9428 9434 9440 9446 9452 9458 9464 9470 9476 9482 9488 9494 9496 9502 9508 9514 9520 9526 9532 9538 9544 9550 9556 9562 9568 9574 9580 9586 9592 9598 9604 9610 9616 9622 9628 9634 9640 9646 9652 9658 9664 9670 9676 9682 9688 9694 9696 9702 9708 9714 9720 9726 9732 9738 9744 9750 9756 9762 9768 9774 9780 9786 9792 9798 9804 9810 9816 9822 9828 9834 9840 9846 9852 9858 9864 9870 9876 9882 9888 9894 9896 9902 9908 9914 9920 9926 9932 9938 9944 9950 9956 9962 9968 9974 9980 9986 9992 9998 10004 10010 10016 10022 10028 10034 10040 10046 10052 10058 10064 10070 10076 10082 10088 10094 10096 10102 10108 10114 10120 10126 10132 10138 10144 10150 10156 10162 10168 10174 10180 10186 10192 10198 10204 10210 10216 10222 10228 10234 10240 10246 10252 10258 10264 10270 10276 10282 10288 10294 10296 10302 10308 10314 10320 10326 10332 10338 10344 10350 10356 10362 10368 10374 10380 10386 10392 10398 10404 10410 10416 10422 10428 10434 10440 10446 10452 10458 10464 10470 10476 10482 10488 10494 10496 10502 10508 10514 10520 10526 10532 10538 10544 10550 10556 10562 10568 10574 10580 10586 10592 10598 10604 10610 10616 10622 10628 10634 10640 10646 10652 10658 10664 10670 10676 10682 10688 10694 10696 10702 10708 10714 10720 10726 10732 10738 10744 10750 10756 10762 10768 10774 10780 10786 10792 10798 10804 10810 10816 10822 10828 10834 10840 10846 10852 10858 10864 10870 10876 10882 10888 10894 10896 10902 10908 10914 10920 10926 10932 10938 10944 10950 10956 10962 10968 10974 10980 10986 10992 10998 11004 11010 11016 11022 11028 11034 11040 11046 11052 11058 11064 11070 11076 11082 11088 11094 11096 11102 11108 11114 11120 11126 11132 11138 11144 11150 11156 11162 11168 11174 11180 11186 11192 11198 11204 11210 11216 11222 11228 11234 11240 11246 11252 11258 11264 11270 11276 11282 11288 11294 11296 11302 11308 11314 1

が挙げられる。6員もしくは7員の炭化水素環のアミノ基の好ましい置換位置としては、3位が挙げられる。

【0011】「6員もしくは7員のヘテロ環」としては、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から任意に選ばれる1～3個のヘテロ原子を含む6員もしくは7員のヘテロ環が挙げられる。具体的には、ビペリジン、アゼパン、ビペラジン、モルホリン、ビリジン、ビラジン、ビリミジン、ビリダジン、ピラン、トリアジン、チアシアジン、ジチアジン等が挙げられる。好ましい6員もしくは7員のヘテロ環としては、飽和6員もしくは7員のヘテロ環が挙げられ、さらに好ましくは、含窒素飽和6員もしくは7員のヘテロ環が挙げられ、その中に特に好ましい具体例としては、ビペリジン、アゼパン等が挙げられる。含窒素飽和6員もしくは7員のヘテロ環である場合は、ヘテロ環のキサンチンへの結合位置としては、窒素原子が挙げられる。また、アミノ基の好ましい置換位置としては、キサンチンとの結合位置から2つ目の位置(β位)が挙げられる。

【0012】環Eにおける6員もしくは7員の炭化水素環および6員もしくは7員のヘテロ環は架橋してもよい。架橋基としては、例えばC₁～4アルキレン鎖(メタノ、エタノ、プロパノ、ブタノ等)、C₂～4アルケニレン鎖(エテノ、プロペノ、ブテノ等)等が挙げられ、好ましくはメタノ、エタノ等が挙げられる。架橋の位置としては、特に限定はないが、例えば、アミノ基が結合する炭素原子およびその炭素原子のβ位等が挙げられる。

【0013】環Eにおける6員もしくは7員の炭化水素環および6員もしくは7員のヘテロ環は、さらに炭化水素環またはヘテロ環と縮合してもよい。縮合する炭化水素環としては、例えば5～7員の飽和または不飽和の炭化水素環が挙げられ、具体的にはベンゾ、シクロベンタノ、シクロヘキサノ、シクロヘプタノ、シクロベンテノ、シクロヘキセノ、シクロヘプテノ等が挙げられる。縮合するヘテロ環としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から任意に選ばれる1～3個のヘテロ原子を含む5～7員の飽和または不飽和ヘテロ環が挙げられ、具体的には、フラン、チエノ、ピロロ、ピラゾロ、ピリド等が挙げられる。

【0014】「アルキル」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC₁～6アルキル等が挙げられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル、ブチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、ベンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、1-エチルブチル、ヘキシリ、1-メチルベンチル、2-メチルベンチル、1-エチルブチル等が挙げられる。好ましいアルキルとしては、直鎖または分枝鎖のC₁～6アルキルが挙げられ、特に好ましくはメチル、エチルが挙げられる。「アルケニル」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC₂～6アルケニル等が挙げられ、具体的にはビニル、1-プロペニル、2-ブ

ロペニル、3-ベンテニル等が挙げられる。好ましいアルケニルとしては、直鎖または分枝鎖のC₂～6アルケニルが挙げられる。ただし、アルケニルが炭素原子以外の原子に結合する場合は、アルケニルは直鎖または分枝鎖のC₃～6アルケニルが好ましく、特に好ましくはアリルが挙げられる。「アルキニル」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC₂～6アルキニル等が挙げられ、具体的にはエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、3-ブチニル等が挙げられる。好ましいアルキニルとしては、直鎖または分枝鎖のC₂～6アルキニルが挙げられる。ただし、アルキニルが炭素原子以外の原子に結合する場合は、アルキニルは直鎖または分枝鎖のC₃～6アルキニルが好ましく、特に好ましくはプロパルギルが挙げられる。「シクロアルキル」としては、例えばC₃～6のシクロアルキルが挙げられ、具体的にはシクロプロビル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

【0015】「置換アルキル」、「置換アルケニル」および「置換アルキニル」における置換基としては、例えばハロゲン原子、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、置換されてもよいアミノ、カルボキシリ、アルコキシカルボニル、シアノ、カルバモイル、スルファモイル等が挙げられ、これらの置換基が1または複数個独立して置換してもよい。好ましい置換基としては、ハロゲン原子、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル、シアノ等が挙げられる。「置換シクロアルキル」における置換基としては、例えばアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、置換されてもよいアミノ、カルボキシリ、アルコキシカルボニル、シアノ、カルバモイル、スルファモイル等が挙げられ、これらの置換基が1または複数個独立して置換してもよい。好ましい置換基としては、ハロゲン原子、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル、シアノ等が挙げられる。

【0016】「アルコキシ」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC₁～6アルコキシ等が挙げられ、具体的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、1-メチルエトキシ、ブトキシ、1-メチルブロポキシ、2-メチルブロポキシ、ペントキシ、1-メチルブロキシ、2-メチルブロキシ、1-エチルブロキシ、ヘキソキシ、1-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、1-エチルブロキシ等が挙げられる。好ましいアルコキシとしては、直鎖または分枝鎖のC₁～6アルコキシが挙げられる。「アルケニルオキシ」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC₂～6アルケニルオキシ等が挙げられ、具体的にはビニルオキ

シ、1-ブロベニルオキシ、2-ブロベニルオキシ、3-ベンチニルオキシ等が挙げられる。好ましいアルケニルオキシとしては、アリルオキシが挙げられる。「アルキニルオキシ」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC₂~₈アルキニルオキシが挙げられ、具体的にはエチルオキシ、1-ブロビニルオキシ、2-ブロビニルオキシ、3-ブチニルオキシ等が挙げられる。好ましいアルキニルオキシとしては、プロパルギルオキシが挙げられる。「アルカノイル」としては、例えば直鎖または分枝鎖のC₁~₈アルカノイル等が挙げられ、具体的にはホルミル、アセチル、ブロバノイル、ブタノイル等が挙げられる。「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。「置換アミノ」における置換基としては、例えばアルキル、アルカノイル等が挙げられ、これらの置換基が1または2個独立して置換してもよい。

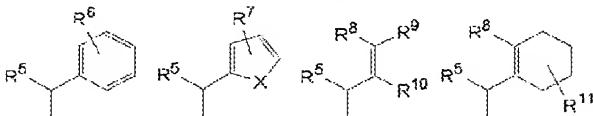
【0017】「アリール」としては、例えばC₆~₁₀アリールが挙げられ、具体的にはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられる。「置換アリール」における置換基としては、例えばアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ、メチレンジオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、置換されてもよいアミノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、シアノ、カルバモイル、スルファモイル等が挙げられ、これらの置換基が1または複数個独立して置換してもよい。R³における好ましい置換基としては、ハロゲン置換されてもよいC₁~₃アルキル、ハロゲン原子、アルコキシ、シアノ、メチレンジオキシ等が挙げられ、さらに好ましくは、C₁~₃アルキル、C₁~₃アルコキシ、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、特に好ましくは、C₁~₃アルキルが挙げられる。R³における好ましい置換基の置換位置としては、2位および/または3位が挙げられ、特に好ましい位置としては、2位が挙げられる。「置換1-アリールアルキル」における置換基としては、置換アリールの置換基と同じものが挙げられる。

【0018】「ヘテロアリール」としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から任意に選ばれる1~3個のヘテロ原子を含む5員または6員のヘテロアリールが挙げられる。そのうち、5員ヘテロアリールの具体例としては、フリル、チエニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フラザニル等が挙げられる。6員ヘテロアリールの具体例としては、ビリジル、ビラジニル、ビリミジニル、ビリダジニル、トリアジニル等が挙げられる。好ましいヘテロアリールとしては、フリル、チエニル等が挙げられる。「置換ヘテロアリール」の置換基としては、例えばアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキ

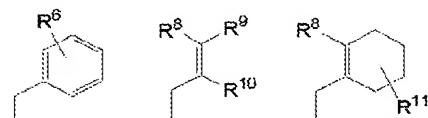
シ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、置換されてもよいアミノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、シアノ、カルバモイル、スルファモイル等が挙げられ、これらの置換基が1または複数個独立して置換してもよい。R³における好ましい置換基としては、ハロゲン置換されてもよいC₁~₃アルキル、ハロゲン原子、アルコキシ、シアノ、メチレンジオキシ等が挙げられ、さらに好ましくは、C₁~₃アルキル、C₁~₃アルコキシ、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、特に好ましくは、C₁~₃アルキルが挙げられる。「置換1-ヘテロアリールアルキル」における置換基としては、置換ヘテロアリールの置換基と同じものが挙げられる。

【0019】「置換2-アルケニル」および「置換1-シクロアルケニル」における置換基としては、例えばアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、置換されてもよいアミノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、シアノ、カルバモイル、スルファモイル等が挙げられ、これらの置換基が1または複数個独立して置換してもよい。好ましい置換基としては、アルキル、ハロゲン原子、アルコキシ等が挙げられ、特に好ましくは、C₁~₃アルキル、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。

【0020】R³の好ましい例としては、



[式中、X、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹は、前記と同義である。]が挙げられ、さらに好ましくは、

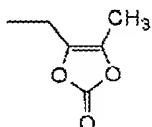


[式中、R⁶、R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹は、前記と同義である。]が挙げられる。特に好ましくは、C₁~₃アルキル、C₁~₃アルコキシ、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子で2位で置換されたベンジル、3-クロロ-2-ブチニルおよびブレニル等が挙げられる。この中で、R⁸の好ましい例としては、C₁~₃アルキル、C₁~₃アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、塩素原子、臭素原子等が挙げられ、さらに好ましくは、C₁~₃アルキル等が挙げられ、特に好ましくは、メチル、エチル、塩素原子が挙げられる。好ましい位置としては2位が挙げられる。R⁸の好ましい例としては、メチル、エチル、塩素原子等が挙げられ、R⁸の好ましい例としては、水素原子、メチル、エチル、塩素原子等が挙げられる。

13

【0021】「プロドラッグ」としては、生体内で容易に加水分解されて、本発明のキサンチン誘導体を再生することができるものが挙げられる。具体的には、例えばキサンチン誘導体のアミノ基: $-\text{NH}_2$ が、 $-\text{NHX}$ に誘導された化合物等が挙げられる。ここで、Xは、以下の意義を有する。

(1)



10

(2) $-\text{COR}^{1\circ}$ (3) $-\text{COO}-\text{CR}^{1\circ}$ ($\text{R}^{1\circ}$ は独立して水素原子またはアルキルを表す)(4) $-\text{COOR}^{2\circ}$

【 $\text{R}^{1\circ}$ は水素原子、アルキルまたはアリールを表す。 $\text{R}^{1\circ}$ および $\text{R}^{1\circ}$ は独立して水素原子またはアルキルを表す。 $\text{R}^{2\circ}$ は水素原子、アルキル、アリールまたはベンジルを表す。 $\text{R}^{2\circ}$ は、アルキルまたはベンジルを表す。】好ましいXとしては、(1)の基および(3)の基が挙げられる。(3)の基の好ましいものとして、 $\text{R}^{1\circ}$ が水素原子であり、 $\text{R}^{1\circ}$ が水素原子、メチルまたはエチルであり、 $\text{R}^{2\circ}$ が水素原子、メチルまたはエチルであるものが挙げられる。これらの化合物は、常法に従って製造することができる(J. Med. Chem. 35, 4727(1992)、WO 01/40180等)。

【0022】本発明のキサンチン誘導体等は、徐放性製剤とすることも好ましい。その製剤としては、例えば、以下の書籍に記載のものが挙げられ、その記載に従って、製造することができる。

「粒子設計と製剤技術」薬業時報社 川島嘉明編 1993年
「生物学的利用能」ソフトサイエンス社 永井恒司、園部尚、森下亘通、山崎恒義編 1988年

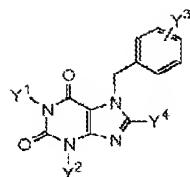
「新・ドラッグデリバリーシステム」シーエムシー社
永井恒司監修 2000年

「CONTROLLED DRUG RELEASE OF ORAL DOSAGE FORMS」EL LIS HORWOOD社 JEAN-MAURICE VERGAUD 1993年

【0023】「薬学上許容される塩」としては、例えば塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等の無機酸塩、あるいは酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、リノゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。また、本発明には、キサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの薬学上許容される塩の水和物、エタノール溶媒和物等の溶媒和物も含まれる。

【0024】本発明のキサンチン誘導体の好ましい例として、下記の化合物が例示できる。下表において用いられているD1～D22は、下表の末尾に記載する各置換基を意味する。

14

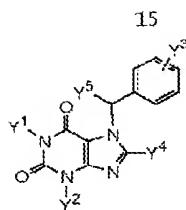


No.	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴
1	CH ₃	CH ₃	H	D1
2	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃	D1
3	H	CH ₃	2-Br	D1
4	H	CH ₃	3-CH ₃	D1
5	H	C ₂ H ₅	2-I	D1
6	CH ₃	CH ₃	2-F	D1
7	C ₂ H ₅	CH ₃	3-F	D1
8	C ₃ H ₇	CH ₃	2-Cl	D1
9	H	CH ₃	3-C ₂ H ₅	D1
10	H	CH ₃	3-Br	D1
11	iso-C ₄ H ₉	CH ₃	3-Cl	D1
12	H	CH ₃	2-CF ₃ O	D1
13	H	CH ₃	2-C ₃ H ₇	D1
14	H	CH ₃	2-CN	D1
15	C ₃ H ₇	CH ₃	2-CH ₃ O	D1

【0025】

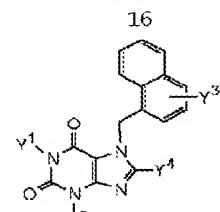
No.	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴
16	CH ₃	CH ₃	2-iso-C ₃ H ₇	D1
17	CH ₃	CH ₃	2-C ₂ H ₅	D1
18	H	CH ₃	2-CF ₃	D1
19	H	CH ₃	3-CH ₃ O	D1
20	H	C ₂ H ₅	3-CN	D3
21	CH ₃	CH ₃	2-CF ₃	D1
22	C ₂ H ₅	CH ₃	2,6-(Cl) ₂	D1
23	CH ₃	CH ₃	2,3-(Cl) ₂	D1
24	H	CH ₃	2,3-(CH ₃) ₂	D1
25	H	CH ₃	2,3-OCH ₂ O	D1
26	H	CH ₃	2-Cl	D2
27	H	C ₃ H ₇	2-CH ₃	D3
28	(CH ₃) ₂ C=CHCH ₂	CH ₃	2-C ₂ H ₅	D4
29	CH ₃ CH=CHCH ₂	CH ₃	2-CN	D5
30	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃ O	D2

【0026】



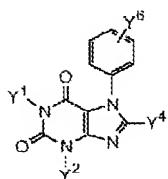
No.	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	Y ⁵
31	CH ₃	CH ₃	H	D1	CH ₃
32	CH ₃	CH ₃	3-CF ₃	D1	CH ₃
33	H	CH ₃	3-Br	D1	CH ₃
34	H	CH ₃	H	D1	C ₂ H ₅
35	H	C ₂ H ₅	2-CF ₃	D1	C ₂ H ₅
36	CH ₃	CH ₃	2-Br	D1	CH ₃
37	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃ O	D1	CH ₃
38	CH ₃	CH ₃	2-Cl	D1	CH ₃
39	H	CH ₃	2-CH ₃	D1	CH ₃
40	cycloC ₃ H ₆ -CH ₂	CH ₃	3-Br	D6	CH ₃
41	C ₄ H ₉	CH ₃	3-Cl	D7	C ₂ H ₅
42	H	CH ₃	2-CF ₃ O	D7	C ₂ H ₅
43	H	CH ₃	2-C ₃ H ₇	D8	CH ₃
44	H	CH ₃	2-CN	D9	CH ₃
45	C ₃ H ₇	CH ₃	2-CH ₃ O	D10	CH ₃

10



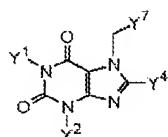
No.	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴
61	CH ₃	CH ₃	H	D1
62	CH ₃	CH ₃	8-Br	D1
63	H	CH ₃	8-I	D1
64	H	CH ₃	8-CH ₃	D1
65	H	C ₂ H ₅	6-CH ₃ O	D1
66	CH ₃	CH ₃	5-C ₂ H ₅	D1
67	CH ₃	CH ₃	5-I	D1
68	CH ₃	CH ₃	8-Cl	D17
69	H	CH ₃	5-CH ₃	D18
70	H	CH ₃	6-F	D19
71	H	CH ₃	7-Cl	D20
72	H	CH ₃	8-CF ₃ O	D21
73	H	CH ₃	6-C ₃ H ₇	D22
74	H	CH ₃	6-CN	D3
75	C ₃ H ₇	CH ₃	5-CH ₃ O	D5

【0027】



No.	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴
46	CH ₃	CH ₃	H	D1
47	CH ₃	CH ₃	3-CH ₃	D1
48	H	CH ₃	3-Cl	D1
49	H	CH ₃	3-CH ₃ O	D1
50	H	C ₂ H ₅	2-CH ₃	D1
51	CH ₃	CH ₃	2-Cl	D1
52	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃ O	D1
53	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃	D1
54	H	CH ₃	4-Cl	D1
55	CH ₃ CH(OH)(CH ₂) ₄	CH ₃	3-Br	D11
56	CH ₃ CH(NH ₂)(CH ₂) ₄	CH ₃	3-C ₂ H ₅	D12
57	CH ₃	CH ₃	2-CF ₃ O	D13
58	H	CH ₃	2-C ₃ H ₇	D14
59	H	CH ₃	2-CN	D15
60	C ₂ H ₅	CH ₃	2-CH ₃	D16

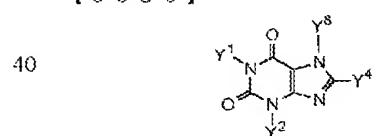
20 【0029】



No.	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴
76	CH ₃	CH ₃	D1	2-フッ素
77	CH ₃	CH ₃	D1	3-メチル-2-チオ
78	H	CH ₃	D1	3-メチル-4-メチル-2-チオ
79	H	CH ₃	D1	2-フッ
80	H	C ₂ H ₅	D1	4,5-メチル-2-フッ
81	CH ₃	CH ₃	D1	5-メチル-2-フッ
82	CH ₃	CH ₃	D1	3-メチル-2-フッ
83	CH ₃	CH ₃	D1	1-メチル-2-フッ
84	H	CH ₃	D1	4'-メチル-1',1'-ビ-2-フッ
85	H	CH ₃	D1	4'-トリフルオロメチル-1',1'-ビ-2-フッ
86	H	CH ₃	D1	2'-メチル-1,1'-ビ-2-フッ
87	H	CH ₃	D1	2'-メチル-1,1'-ビ-2-フッ
88	H	CH ₃	D1	1-メチル-2-フッ
89	H	CH ₃	D1	1-メチル-2-フッ
90	CH ₃	CH ₃	D1	3-フッ-2-チオ

【0028】

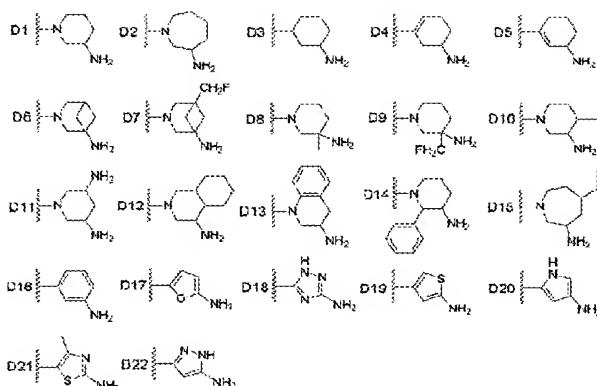
【0030】



No.	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴
91	CH ₃	CH ₃	D1	1-(1-メチル)エチル
92	H	CH ₃	D1	1-(2-フッ)エチル
93	H	CH ₃	D1	(2,6-ジメチルクロヘキス-1-エン-1-イソ)メチル
94	H	CH ₃	D1	(2,3,6,6-テトラメチルクロヘキス-1-エン-1-イソ)メチル
95	H	C ₂ H ₅	D1	(2,6,6-トリメチルクロヘキス-1-エン-1-イソ)メチル
96	H	CH ₃	D1	2,3-ジ-メチル-2-フッ
97	H	CH ₃	D1	2-メチル-3-フッ-2-フッ
98	H	CH ₃	D1	3-メチル-2-フッ

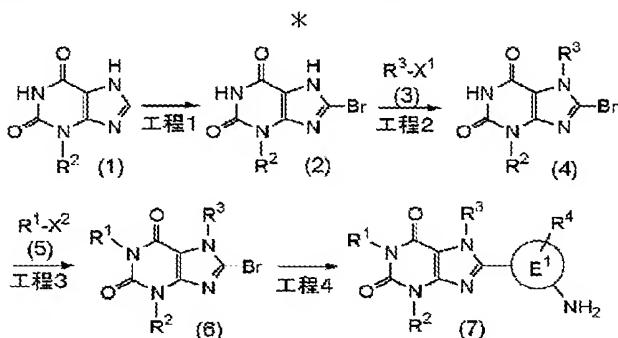
50 【0031】 D1～D22は、以下の各置換基を意味す

る。



【0032】本発明のキサンチン誘導体は、例えば下記の方法によって製造することができる。

製法A



【式中、R¹、R²、R³ およびR⁴ は前記と同義である。環E¹ は、6員もしくは7員の含窒素ヘテロ環を表し、その窒素原子でキサンチン骨格と結合する。該含窒素ヘテロ環はさらに炭化水素環またはヘテロ環と縮環してもよい。X¹ およびX² は独立して、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシまたはp-トルエンスルホニルオキシ等を表す。】

【0033】1) 工程1

化合物(2)は、不活性溶媒中、添加物の存在下または非存在下、化合物(1)を臭素と反応させることで合成することができる (J. Heterocycl. Chem. 37, 1033 (2000)、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 13, 1833 (1999)、J. Med. Chem. 38, 3838 (1995)等)。添加物としては、酢酸ナトリウム等が挙げられ、その添加量としては化合物(1)に対して通常1~5当量が挙げられる。臭素の使用量としては、化合物(1)に対して通常1~3当量が挙げられる。不活性溶媒としては、例えば水、アルコール(エタノール、メタノール、イソプロパノール等)、エーテル(1,4-ジオキサン等)、有機酸(酢酸、プロピオン酸等)、これらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約20~約50°Cの範囲から選択することができる。

【0034】2) 工程2

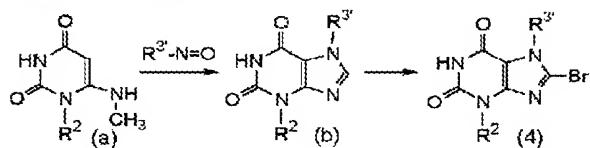
* (環Eが環構成原子として窒素原子を有しており、その窒素原子でキサンチン骨格と結合している場合)

*

化合物(4)は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(2)を化合物(3)と反応させることにより合成することができる (J. Heterocycl. Chem. 37, 1033 (2000)、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 13, 1833 (1999)、J. Med. Chem. 38, 3838 (1995)等)。化合物(3)の使用量としては、式(2)の化合物に対して通常1~3当量が挙げられる。塩基としては、例えば炭酸アルカリ(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等)、水酸化アルカリ(水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等)等が挙げられ、好適には、炭酸カリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(2)に対して通常1~5当量が挙げられる。不活性溶媒としては、非プロトン性溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等)、エーテル(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等)、ケトン(アセトン等)、これらの混合溶媒等が挙げられ、好適には、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。反応温度としては、約10~約50°Cの範囲から選択することができる。

【0035】R³ が置換されてもよいアリールまたは置換されてもよいヘテロアリールの場合には上記の製造方法ではうまく反応しないことがある。その場合は、例えば化合物(3)の代わりに2位にニトロ基を有するR³-X¹ を用いて反応し (Farmaco, Ed. Sci. 34, 890 (1

979)等)、続いてそのニトロ基を水素原子に変換して(Chem. Pharm. Bull. 47, 857 (1999)等)、化合物(4)を製造することもできる。ここで、好ましいX¹としては例えば塩素原子が挙げられる。さらに、R³が置換されてもよいアリールまたは置換されてもよいヘテロアリールである化合物(4)は以下のようにして製造することもできる。



[式中、R²は前記と同義である。R³は置換されてもよいアリールまたは置換されてもよいヘテロアリールを表す。] 化合物(a)とR³'-N=Oを例えれば無水酢酸中で反応させることによって化合物(b)を合成することができる(J. Org. Chem. 37, 4464 (1972)等)。R³'-N=Oの使用量としては、化合物(a)に対して通常1~5当量用いる。反応温度としては、約120~約180°Cの範囲から選択することができる。続いて、化合物(b)から、製法Aの工程1に記載された方法と同様にして、R³が置換されてもよいアリールまたは置換されてもよいヘテロアリール化合物(4)を合成することができる。

【0036】3) 工程3

化合物(6)は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(4)を化合物(5)と反応させることにより合成することができる。化合物(5)の使用量としては、化合物(4)に対して通常1~3当量用いる。塩基としては、例えば炭酸アルカリ(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等)、水酸化アルカリ(水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等)、水素化アルカリ(水素化ナトリウム、水素化カリウム等)、アルコ*

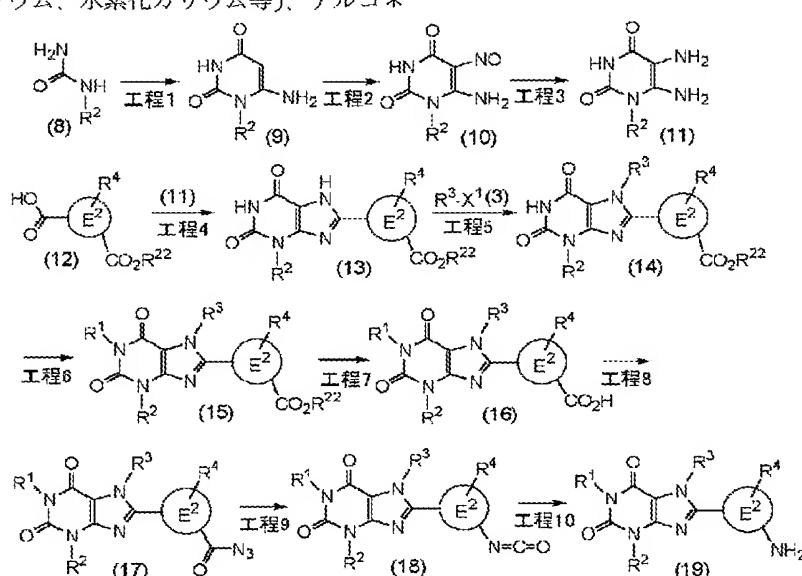
* キシアルカリ(t-ブトキシカリウム等)等が挙げられる。好適には、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(4)に対し通常1~5当量用いる。不活性溶媒としては、例えば非プロトン性溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等)、エーテル(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等)、ケトン(アセトン等)、これらの混合溶媒等が挙げられ、好適にはジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度としては、約10~約100°Cの範囲から選択することができる。

【0037】4) 工程4

化合物(7)は、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下、化合物(6)を環状2級アミンと反応させることにより合成することができる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、N-メチルモルホリン等が挙げられ、好適にはトリエチルアミン等が挙げられる。塩基の使用量としては、化合物(6)に対し通常1~5当量が挙げられる。不活性溶媒としては、アルコール(エタノール、メタノール、イソプロパノール等)、エーテル(1,4-ジオキサン等)、これらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約50~約120°Cの範囲から選択することができる。なお、上記製法Aでは、キサンチン誘導体(1)をプロム化し、R³を導入して化合物(4)を製造する例を示したが、R³を導入してからプロム化することもできる。また、R²が水素原子である場合は、化合物(4)の製造において、一般にR³が異なる窒素原子に導入されたものも副生しうるが、その副生物は通常の精製方法で容易に除くことができる。

【0038】5) 製法B

(環Eが炭素原子でキサンチン骨格と結合している場合)



[式中、R¹、R²、R³およびR⁴は前記と同義である。環E²は、6員もしくは7員の炭化水素環、または6員もしくは7員のヘテロ環を表し、その炭素原子でキサンチン骨格と結合する。該炭化水素環および該ヘテロ環はさらに炭化水素環またはヘテロ環と縮環してもよい。R²は、アルキル等を表す。]

【0039】1) 工程1

化合物(9)は、例えば無水酢酸中、化合物(8)とシアノ酢酸を反応させ、無水酢酸を除去後、塩基で処理することによって合成することができる(Eur. J. Med. Chem., 25, 653 (1990)等)。シアノ酢酸の使用量としては、化合物(8)に対して通常1~3当量が挙げられる。反応温度としては、約50~約100°Cの範囲から選択することができる。無水酢酸の除去は、通常、減圧下、加熱して留去することによって行われる。塩基としては、例えば水酸化アルカリ(水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等)等が挙げられる。水酸化アルカリは、通常10%~30%濃度の水溶液として用いられ、その水溶液を無水酢酸に対し体積比で1~1.5倍使用することができる。塩基で処理する際の反応温度としては、例えば約0~約40°Cの範囲から選択することができる。

2) 工程2

化合物(10)は、例えば酢酸水溶液中、化合物(9)と亜硝酸ナトリウムを反応させることによって合成することができる(Eur. J. Med. Chem., 25, 653 (1990)等)。亜硝酸ナトリウムの使用量としては、化合物(9)に対して通常1~2当量が挙げられる。水酢酸の体積比は、通常5~20の範囲から選択することができる。反応温度としては、約5~約30°Cの範囲から選択することができる。

3) 工程3

化合物(11)は、例えばアンモニア水中、化合物(10)とハイドロサルファイトナトリウムを反応させることによって合成することができる(Eur. J. Med. Chem., 25, 653 (1990)等)。ハイドロサルファイトナトリウムは、化合物(10)に対して通常3~5当量が用いられる。アンモニア水は、通常10%~30%濃度の溶液として用いられる。反応温度としては、約20~約60°Cの範囲から選択することができる。

【0040】4) 工程4

化合物(13)は、例えば下記ステップ1およびステップ2からなる2段階の反応によって合成することができる。

ステップ1

不活性溶媒中、縮合剤を用いて、必要に応じて塩基の存在下、化合物(11)と化合物(12)を縮合させる。縮合剤としては、例えば、実験化学講座(日本化学会編、丸善)22巻に記載されているものなどが挙げられ、具体的には、リン酸エステル類(シアノリン酸ジエチル、ジフェニルホスホリルアシド等)、カルボジイミ

ド類(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等)、2,2'-ジビリジルジルフィド等のジスルフィド類とトリフェニルホスフィン等のホスフィン類を組み合わせたもの、リンハライド類(N, N'-ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド等)、アゾジカルボン酸ジエチル等のアゾジカルボン酸ジエステルとトリフェニルホスフィン等のホスフィン類を組み合わせたもの、2-ハロ-1-低級アルキルビリジニウムハライド類(2-クロロ-1-メチルビリジニウムヨーダイド等)等が挙げられる。塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば特に限定されないが、例えばN-メチルモルホリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、ビリジン、ジメチルアミノビリジン、ピコリン等の有機塩基等が挙げられる。不活性溶媒としては、例えばエーテル(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等)、ハロゲン化炭化水素(ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等)、非プロトン性溶媒(N, N'-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等)、これらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度としては、約-70~約80°Cの範囲から選択することができる。

【0041】ステップ2

不活性溶媒中、無機酸、有機酸、または塩基の存在下、ステップ1で合成された化合物から化合物(13)へと変換する。無機酸としては、例えば硫酸、塩酸、硝酸等の鉱酸等が挙げられ、水溶液として用いることもできる。有機酸としては、例えば酢酸、プロビオン酸等が挙げられる。塩基としては、例えば炭酸アルカリ(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等)、水酸化アルカリ(水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等)等が挙げられ、水溶液として用いることもできる。不活性溶媒としては、エーテル(1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン等)、アルコール(エタノール、メタノール、イソブロバノール等)等が挙げられ、有機酸を不活性溶媒として用いることもできる。反応温度としては、約30~約100°Cの範囲から選択することができる。ステップ2において、化合物(13)のR²が脱離した化合物が生成した場合は、"Comprehensive Organic transformation", R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., p. 966-972, 1989に記載された方法等を用いて、エステル化し、化合物(13)を合成することができる。

【0042】5) 工程5

化合物(14)は、化合物(13)から、製法Aの工程2に記載された方法と同様にして合成することができる。また、製法Aの工程2と同様に、R³が置換されてもよいアリールまたは置換されてもよいヘテロアリール

の場合には工程5の製造方法ではうまく反応しないことがある。その場合は、例えば化合物(3)の代わりに2位にニトロ基を有するR³-X¹を用いて反応し(Farmaco, Ed. Sci. 34, 890 (1979)等)、続いてそのニトロ基を水素原子に変換して(Chem. Pharm. Bull. 47, 857 (1999)等)、化合物(14)を製造することもできる。ここで、好ましいX¹としては例えば塩素原子が挙げられる。

6) 工程6

化合物(15)は、化合物(14)から、製法Aの工程3に記載された方法と同様にして合成することができる。

7) 工程7

化合物(16)は、塩基存在下、不活性溶媒中、化合物(15)を加水分解することによって合成することができる。塩基としては、水酸化アルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)等が挙げられ、通常、その水溶液として使用することができる。不活性溶媒としては、例えばアルコール(メタノール、エタノール、イソブロバノール等)等が挙げられる。反応温度としては、約50～約120°Cの範囲から選択される。

【0043】8) 工程8

化合物(17)は、例えば不活性溶媒中、化合物(16)のカルボキシル基を活性化し、アジ化ナトリウムと反応させることにより合成することができる(J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2519(1992)等)。カルボキシル基を活性化する方法としては、通常用いられるものが使用可能であり、例えば、“Comprehensive Organic transformation”, R. C. ラロック著, VCH publisher Inc., p. 963-976, 1989に記載された方法に従って実施することができる。その際に使用されるカルボキシル基の活性化剤の具体例としては、例えばクロロギ酸アルキル(クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソプロビル、クロロギ酸イソブチル、クロロギ酸n-ブチル等)、塩化ビバロイル、塩化2,4,6-トリクロロベンゾイル等が挙げられ、好ましくは、クロロギ酸アルキル等が挙げられる。クロロギ酸アルキルを用いるカルボキシル基の活性化方法についてさらに説明すると、クロロギ酸アルキルの使用量としては、例えば化合物(16)に対して1.0～1.5当量の範囲が挙げられる。その際使用する塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロビルアミン、エチルイソプロビルアミン、ビリジン、4-(ジメチルアミノ)ビリジン、N-メチルモルホリン等が挙げられ、好ましい塩基としてはトリエチルアミン、N-メチルモルホリン等が挙げられる。塩基の使用量としては、例えば化合物(16)に対して1～3当量の範囲が挙げられる。反応溶媒としては、例えばエーテル(テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、メチル-*n*-ブチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等)、ケトン(アセトン等)、ハロゲン化炭化水素(塩化メ

チレン等)等が挙げられ、好ましくは、アセトン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等が挙げられる。反応温度としては、約-20～約30°Cの範囲が挙げられる。化合物(16)のカルボキシル基を活性化後、加えるアジ化ナトリウムの使用量としては、例えば化合物(16)に対して1.0～2.0当量の範囲が挙げられる。アジ化ナトリウムの水溶液を使用することもできる。反応温度としては、約10～約30°Cの範囲が挙げられる。

【0044】9) 工程9

化合物(18)は、不活性溶媒中、化合物(17)を加熱することによって合成することができる(J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2519(1992)等)。不活性溶媒としては、例えば炭化水素系溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン等)等が挙げられる。反応温度としては、約50～約150°Cの範囲から選択することができる。

10) 工程10

化合物(19)は、不活性溶媒中、化合物(18)を加熱することによって合成することができる(J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2519(1992)等)。不活性溶媒としては、*tert*-ブタノール、*tert*-アミルアルコール等のアルコール系溶媒が挙げられる。反応温度としては、約80～約120°Cの範囲から選択することができる。

【0045】以上の反応において、必要に応じて官能基を保護することができる。保護基としては、公知の保護基(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, A Wiley-Interscience Publication(1981))等が使用できる。これらの保護基の導入および脱保護は、公知の方法に従って実施できる。プロドラッグは、常法に従って製造することができる。上記の製造方法に従って、キサンチン誘導体およびそのプロドラッグを製造した場合、シアステレオマー混合物として得られることがある。その場合には、キサンチン誘導体、そのプロドラッグまたはその製造中間体において、適当な精製方法、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの方法によって各シアステレオマーを分離、精製することができる。キサンチン誘導体およびそのプロドラッグは、例えば水、メタノール、エタノール、アセトン等の溶媒中で、薬学上許容される酸、例えば塩酸、シュウ酸、メタンスルホン酸などと混合することで、塩にすることができる。また、本発明のキサンチン誘導体およびそのプロドラッグが不整炭素または不整中心を有している場合は、適当な光学分割法、例えば酒石酸等の光学活性な酸と付加塩を形成させた後、分別再結晶することにより光学活性な化合物として得ることもできる。

【0046】本発明の薬剤は、そのDPP-IVに対する阻害作用より様々な疾病の治療への応用が考えられる。本明細書に記載の化合物は、前糖尿病状態における食後高血糖の抑制、非インスリン依存性糖尿病の治療、関節炎や慢性関節リュウマチなど自己免疫性疾患の治療、腸管粘膜疾患の治療、成長促進、移植臓器片の拒絶反応抑制、

肥満治療、摂食障害の治療、HIV感染の治療、癌転移の抑制、前立腺肥大症の治療、歯根膜炎の治療、および骨粗鬆症の治療に有用であることが予期される。

【0047】本発明のキサンチン誘導体、そのプロド ラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩は、治療に使用する場合に、医薬組成物として、経口的または非経口的（例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射、局所的、経直腸的、経皮的、または経鼻的）に投与することができる。経口投与のための組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための組成物としては、例えば、注射用水性剤、もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤、貼付剤などが挙げられる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、製剤分野において通常使用される無毒性かつ不活性な担体もしくは賦形剤を含有することができる。用量は、年齢、体重等の患者の状態、症状、投与経路により変化するが、通常は成人（体重50kg）に対して、本発明のキサンチン誘導体、そのプロド ラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩を、0.1～1000mg/日、好ましくは1～300mg/日を1日1回または2ないし3回に分けて投与する。また、数日～数週に1回投与することもできる。また、本発明のキサンチン誘導体、そのプロド ラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩は他の糖尿病治療剤と併用することもできる。

【0048】

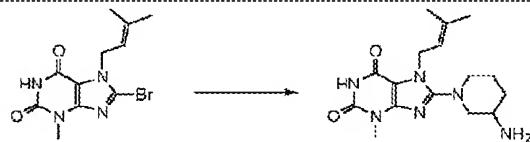
【実施例】以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。実施例におけるHPLC保持時間測定のHPLCの分析条件は以下のとおりである。

カラム：Puresil C18（登録商標：Waters社製）
検出波長（UV）：254 nm
流速：1.0 ml/min

移動相：アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸水溶液＝10/90～80/20（30 min間グラジェント）

【0049】実施例1

8-(3-アミノピベリジン-1-イル)-3-メチル-7-(3-メチル-2-ブチニル)-3,7-ジヒドロ-1H-ブリン-2,6-ジオン



10

参考例7で得られた8-ブロモ-3-メチル-7-(3-メチル-2-ブチニル)-3,7-ジヒドロ-1H-ブリン-2,6-ジオン（415 mg）、3-アミノピベリジン・2塩酸塩（344 mg）、およびトリエチルアミン（552 μl）のエタノール（8 ml）溶液を80°Cで、30時間攪拌した。反応溶液を25°Cに冷却後、水（100 ml）に注ぎ、酢酸エチル（100 ml）にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：クロロホルム/メタノール＝20/1から5/1）で精製し、目的物（141 mg）を白色固体として得た。

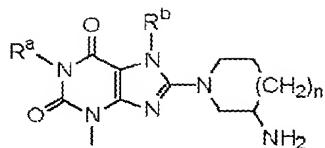
HPLC保持時間：11.46 min.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.33-5.30 (m, 1H), 4.74-4.61 (m, 2H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.71-1.49 (m, 2H).

MS (FAB+) 333(M⁺+1, 8%)；HRMS (FAB+) calcd for C₁₆H₂₁O₂N₃ 333.2038, found 333.2039.

【0050】実施例1と同様の方法で、対応する各参考例化合物から実施例2～14の化合物を合成した。なお、実施例4の化合物はトリフルオロ酢酸塩として得た。

30



実施例番号	R ^a	n	R ^b	原料参考例番号
実施例2	H	1	ベンジル	参考例2
実施例3	H	1	2-メチルベンジル	参考例3
実施例4	H	2	2-メチルベンジル	参考例3
実施例5	H	1	3-メチルベンジル	参考例4
実施例6	H	1	2-フルオロベンジル	参考例5
実施例7	H	1	3-フルオロベンジル	参考例6
実施例8	エチル	1	3-メチル-2-ブテニル	参考例12
実施例9	H	1	2-クロロベンジル	参考例8
実施例10	H	1	2-シアノベンジル	参考例9
実施例11	H	2	3-メチル-2-ブテニル	参考例7
実施例12	H	1	2-トリフルオロメチルベンジル	参考例10
実施例13	H	1	2-プロモベンジル	参考例11
実施例14	H	2	2-クロロベンジル	参考例8

【0051】実施例2

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : ppm 7.42-7.20 (m, 5H), 5.50 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.43-3.38 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.38-1.23 (m, 2H).

MS (FAB+) 355(M⁺+1, 64%); HRMS (FAB+) calcd for C₁₈H₂₃O₂N₆ 355.1882, found 355.1887.

実施例3

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : ppm 7.21-7.09 (m, 3H), 6.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.20-3.17 (m, 2H), 2.81-2.68 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.22 (m, 1H).

実施例4

HPLC保持時間: 13.11 min.

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : ppm 10.86 (s, 1H), 7.28-7.06 (m, 3H), 6.54-6.52 (m, 1H), 5.38-5.37 (m, 2H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.61-3.45 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.60-1.39 (m, 3H), 1.38-1.27 (m, 1H).

実施例5

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : ppm 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 16.1 and 18.9 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.27-3.24 (m, 2H), 2.81-2.68 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.13 (m, 1H).

【0052】実施例6

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : ppm 7.24 (m, 1H), 7.15-7.03 (m, 3H), 5.40 (dd, J = 16.0 and 22.0 Hz, 2H), 3.

50 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.28 (m, 1H).

実施例7

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : ppm 7.27 (m, 1H), 7.03-6.91 (m, 3H), 5.32 (dd, J = 16.0 and 17.8 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.27 (m, 1H).

実施例8

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : ppm 5.36-5.33 (m, 1H), 4.72 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.65-3.43 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

MS (FAB+) 361(M⁺+1, 100%); HRMS (FAB+) calcd for C₁₈H₂₃O₂N₆ 361.2351, found 361.2379.

実施例9

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : ppm 7.41-7.39 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.93-6.91 (m, 1H), 5.45 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 2H), 1.91-1.89 (m, 1H), 1.70-1.69 (m, 1H), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.28-1.24 (m, 1H).

【0053】実施例10

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : ppm 10.97 (s, 1H), 8.23-8.22 (m, 3H), 7.88 (dd, J = 1.0 and 7.7 Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.39-3.28 (m, 2H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.88-2.87 (m, 1H), 1.9

3-1.92 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 2H).

実施例1 1

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : ppm 5.26-5.23 (m, 1H), 4.82-4.79 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.41-3.39 (m, 2H), 2.10-2.09 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.72 (s, 6H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.53-1.48 (m, 2H).

実施例1 2

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : ppm 7.72-7.70 (m, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 5.55 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.73-1.45 (m, 2H), 1.29-1.17 (m, 1H).

実施例1 3

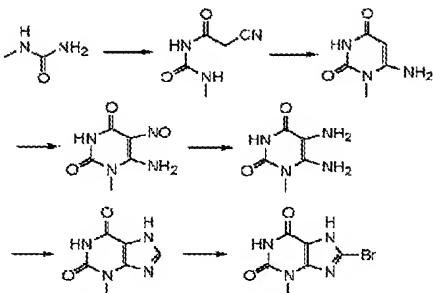
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : ppm 7.60-7.58 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H), 5.41 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.33-3.26 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.75-1.46 (m, 2H), 1.29-1.18 (m, 1H).

実施例1 4

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : ppm 7.43-7.38 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 1H), 5.53 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.18-3.04 (m, 2H), 1.89-1.28 (m, 6H).

【0054】参考例1

8-ブロモ-3-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-ブリン-2,6-ジオニン



(1) 2-シアノ-N-[(メチルアミノ)カルボニル]アセトアミド
N-メチル尿素(148.16 g)及びシアノ酢酸(184.80 g)の無水酢酸溶液(500 ml)を70°Cで3時間攪拌した。室温に冷却し、終夜放置した。析出した固体を濾取して減圧乾燥後、白色固体の目的物(197.46 g)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : ppm 10.54 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.69 (m, 3H).

MS (EI+) 141(M⁺, 62%).

(2) 6-アミノ-1-メチルウラシル

N-メチルシアノアセチル尿素(197.46 g)の10%水酸化ナトリウム水溶液(1400 ml)を70°Cで2時間攪拌した。室温に冷却し、濃塩酸を加えて液性をpH 6.0に調製した。析出した固体を濾取して減圧乾燥後、白色固体の目的物(92.43 g)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : ppm 10.32 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.17 (s, 3H).

MS (EI+) 141(M⁺, 100%).

(3) 6-アミノ-1-メチル-5-ニトロウラシル

-5°C下、6-アミノ-1-メチルウラシル(92.02 g)及び酢酸(120 ml)を水(1500 ml)に懸濁させ、亜硝酸ナトリウム(49.48 g)の水溶液(100 ml)を滴下して1時間攪拌した。その後徐々に室温に昇温し、4時間攪拌した。再び0°Cに冷却して1時間攪拌した。析出した固体を濾取して減圧乾燥後、水を含んだ赤紫色の粗生成物(168.64 g)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : ppm 12.91 (s, 1H), 3.18 (s, 3H).

MS (EI+) 170(M⁺, 100%).

【0055】(4) 5,6-ジアミノ-1-メチルウラシル

(3)で得られた粗生成の6-アミノ-1-メチル-5-ニトロウラシル(168.64 g)を28%アンモニア水(1000 ml)に懸濁させ、亜ジチオニ酸ナトリウム(390 g)を室温2時間かけて徐々に加えた。50°Cで1時間攪拌し、その後室温で終夜攪拌した。析出した固体を濾取し、減圧乾燥して白色固体の目的物(105.41 g)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : ppm 10.54 (br, 1H), 6.13 (s, 2H), 3.21 (s, 3H).

MS (EI+) 156(M⁺, 100%).

(5) 3-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-ブリン-2,6-ジオン
5,6-ジアミノ-1-メチルウラシル(105.41 g)及びオルトギ酸トリエチル(500 ml)のジメチルホルムアミド(500 ml)溶液に、濃塩酸(4 ml)を加えて120°Cで2時間攪拌した。析出した固体を濾取し、ジメチルホルムアミド(300 ml)続いてジエチルエーテル(300 ml)で洗浄した。減圧乾燥して白色固体の目的物(83.00 g)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : ppm 13.50 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 3.37 (s, 3H).

MS (EI+) 166(M⁺, 100%).

(6) 8-ブロモ-3-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-ブリン-2,6-ジオン

窒素雰囲気下、3-メチルキサンチン(16.61 g)及び酢酸ナトリウム(16.41 g)の酢酸溶液(300 ml)に、室温で臭素(6.15 ml)を滴下して65°Cで3時間攪拌した。

10°Cに冷却した後、水(200 ml)を加えて30分間攪拌し

た。析出した固体を濾取して、酢酸-水(1:1, 100 ml)、つづいてシエチルエーテル(200 ml)で洗浄した。減圧乾燥後、白色固体の目的物(17.12 g)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: ppm 14.31(br, 1H), 1.21(s, 1H), 3.32(s, 3H),

MS (EI+) 244(M⁺, 100%).

【0056】参考例2

7-ベンジル-8-ブロモ-3-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-ブリ
ン-2,6-ジオン

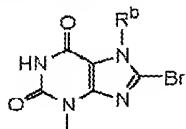


25°C下、参考例1で得られた8-ブロモ-3-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-ブリン-2,6-ジオン(3.13 g)、ベンジルクロライド(1.46 ml)、炭酸カリウム(1.76 g)、ジメチルホルムアミド(80 ml)の混合物を22時間攪拌した。反応混合物を、飽和食塩水(300 ml)に移し、酢酸エチル(200 ml)にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をクロロホルムおよびエーテルから再結晶し、目的物(333 mg)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: ppm 11.34(s, 1H), 7.38-7.24(m, 5H), 5.48(s, 2H), 3.32(s, 3H),

MS (FAB+) 335(M⁺+1, 6%); HRMS (FAB+) calcd for C₁₁H₁₂O₂N₂Br 335.0143, found 335.0155.

【0057】参考例2と同様の方法で、参考例3～参考例11の化合物を合成した。



参考例番号 R^b

参考例3	2-メチルベンジル
参考例4	3-メチルベンジル
参考例5	2-フルオロベンジル
参考例6	3-フルオロベンジル
参考例7	3-メチル-2-ブチニル
参考例8	2-クロロベンジル
参考例9	2-シアノベンジル
参考例10	2-トリフルオロメチルベンジル
参考例11	2-ブロモベンジル

【0058】参考例3

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: ppm 11.31(s, 1H), 7.31-7.06(m, 4H), 5.47(s, 2H), 3.36(s, 3H), 2.38(s, 3H),

参考例4

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: ppm 11.34(s, 1H), 7.24(m, 1H), 7.19-7.00(m, 3H), 5.44(s, 2H), 3.33

(s, 3H), 2.29(s, 3H).

参考例5

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: ppm 11.34(s, 1H), 7.37(m, 1H), 7.26(m, 1H), 7.17(m, 1H), 6.99(m, 1H), 5.54(s, 2H), 3.35(s, 3H).

参考例6

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: ppm 11.36(s, 1H), 7.42(m, 1H), 7.18-7.06(m, 3H), 5.50(s, 2H), 3.35(s, 3H).

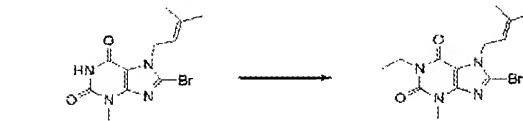
参考例7

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: ppm 7.98(s, 1H), 5.30-5.26(m, 1H), 4.92(d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.51(s, 3H), 1.85(s, 3H), 1.69(s, 3H).

MS (FAB+) 313(M⁺+1, 15%); HRMS (FAB+) calcd for C₁₁H₁₂O₂N₂Br 313.0300, found 313.0297.

【0059】参考例12

8-ブロモ-1-エチル-3-メチル-7-(3-メチル-2-ブチニル)-3,7-ジヒドロ-1H-ブリン-2,6-ジオン



5°C下、参考例7で得られた8-ブロモ-3-メチル-7-(3-メチル-2-ブチニル)-3,7-ジヒドロ-1H-ブリン-2,6-ジオン(800 mg)のジメチルホルムアミド(20 ml)溶液に対し、水素化ナトリウム(153 mg, 60%油性)を加え、15分間攪拌した。ヨウ化エチル(306 μl)を加え、25°C下、1時間攪拌した。反応溶液を、飽和食塩水(200 ml)に移し、酢酸エチル(100 ml)にて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をヘキサンで洗浄し、50°C下、減圧乾燥し、目的物(493 mg)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: ppm 5.31-5.27(m, 1H), 4.97(d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.07(q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.54(s, 3H), 1.86(s, 3H), 1.74(s, 3H), 1.25(t, J = 7.1 Hz, 3H).

MS (FAB+) 341(M⁺+1, 100%); HRMS (FAB+) calcd for C₁₃H₁₈O₂N₂Br 341.0613, found 341.0604.

【0060】試験例

40 ウシ血漿中DPP-IVに対する阻害作用の測定方法

DPP-IV酵素を含むウシ血漿をアッセイバッファー(25mM Tris-HCl, 140mM NaCl, 10mM KCl, pH7.9)にて希釈し、50μlをマイクロアッセイプレートに添加する。化合物溶液1μlを添加、混合し、室温にてインキュベートした。基質(Glycyl-L-Proline 4-Methyl-Coumaryl-7-Amide、ペプチド研究所)をアッセイバッファーにて0.2mM希釈し50μlを添加、攪拌し、室温にてインキュベーションした後、25%酢酸水溶液100μlを添加して反応を停止させた。蛍光プレートリーダーを用いて、励起波長360nm、測定波長460nmにおける蛍光強度を測定した。基

質溶液添加前にあらかじめ25%酢酸水溶液を添加して反応を停止させたバックグラウンドウェルと化合物を添加しないコントロールウェルの蛍光強度の差を100%とし、化合物添加ウェルの蛍光強度を内挿し、化合物添加時の残存酵素活性を相対値として算出した。複数濃度の化合物添加時の相対残存酵素活性値から、酵素活性を50%阻害する化合物濃度をIC₅₀値として算出した。実施例2および4の化合物、並びに比較化合物としてWO 02/02560の実施例61の化合物を、本試験に供した。その結果を表1に示す。

【表1】

化合物	IC ₅₀ (nM)
実施例2の化合物	75
実施例4の化合物	21
比較化合物	900

【0061】

【発明の効果】本発明によって、DPP-IV阻害活性が高く、または安全性、毒性等で改善された化合物を提供することができる。

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	マークド (参考)
A 61 P 3/04		A 61 P 3/04	
3/10		3/10	
13/08		13/08	
19/02		19/02	
29/00	1 0 1	29/00	1 0 1
31/18		31/18	
35/04		35/04	
37/00		37/00	
37/06		37/06	
41/00		41/00	
43/00	1 0 1	43/00	1 0 1
	1 1 1		1 1 1
	1 2 3		1 2 3

(51) Int. Cl. ⁷	ID Code(s)	FI	Theme Code (Ref)
C 07 D	473/06	C 07 D	473/06
A 61 K	31/522	A 61 K	31/522
A 61 P	1/02	A 61 P	1/02
	1/04		1/04
	1/14		1/14

Request for Examination: Not filed. Number of Claims: 18 OL (Total of 18 pages) Continued on last page

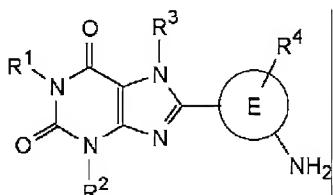
(21) Application No.:	2002-108377 (P2002-108377)	(71) Applicant:	000183370 Sumitomo Pharmaceutical Co. Ltd. 2-2-8 Dosho-machi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu
(22) Filing Date:	April 10, 2002 (2002.4.10)	(72) Inventor:	Hiroyuki Nakahira c/o Sumitomo Pharmaceutical Co. Ltd. 3-1-98 Kasugadenaka, Konohana-ku, Osaka-shi
		(74) Agent:	100121588 Yutaka Isobe
		F Term (Ref)	4C086 AA01 AA02 AA03 CB07 MA01 MA04 NA14 ZA66 ZA67 ZA68 ZA70 ZA81 ZA96 ZA97 ZB02 ZB08 ZB15 ZB21 ZC20 ZC35 ZC41 ZC55

(54) [Title of the Invention] Xanthine Derivatives

(57) [Abstract]

[Object] To provide safer, less toxic compounds having high DPP-IV-inhibiting activity.

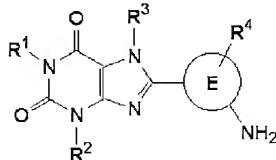
[Means] Xanthine derivatives represented by the following formula, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof.



(Where Ring E is a 6- or 7-membered hydrocarbon ring or a 6- or 7-membered heterocycle, or the like. R¹ and R² are each independently a hydrogen atom, optionally substituted alkyl, or the like. R³ is an optionally substituted aryl, optionally substituted 1-arylalkyl, or the like. R⁴ may be present in a number of one or two, each independently a hydrogen atom, optionally substituted alkyl, or the like.)

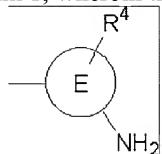
[Claims]

[Claim 1] Xanthine derivatives represented by the following formula, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof.

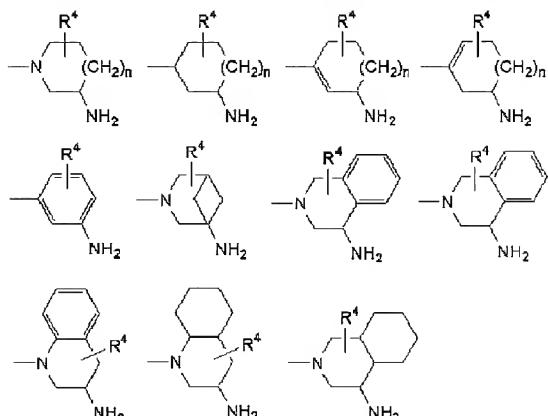


(Where Ring E is a 6- or 7-membered hydrocarbon ring or a 6- or 7-membered heterocycle. Here, the hydrocarbon ring and heterocycle may be cross linked, or may be fused with a hydrocarbon ring or heterocycle. R¹ is a hydrogen atom, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, or optionally substituted cycloalkyl. R² is a hydrogen atom, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, or optionally substituted alkynyl. R³ is an optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted 1-arylalkyl, optionally substituted 1-heteroarylalkyl, optionally substituted 2-alkenyl, or optionally substituted 1-(1-cycloalkenyl)alkyl. R⁴ may be present in a number of one or two, each independently a hydrogen atom, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted amino, or optionally substituted aryl.)

[Claim 2] Xanthine derivatives represented by the following formula, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to Claim 1, wherein the group represented by



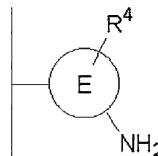
is a group represented by any of the following formulas.



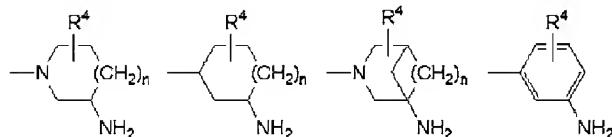
(Where R⁴ is the same as in Claim 1, and n is 1 or 2.)

[Claim 3] Xanthine derivatives represented by the following

formula, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to Claim 1, wherein the group represented by



is a group represented by any of the following formulas



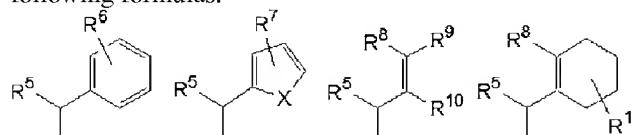
(Where R⁴ is the same as in Claim 1, and n is 1 or 2.)

[Claim 4] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to Claim 1, wherein the Ring E is a piperidine, azepane, cyclohexane, cycloheptane, or benzene.

[Claim 5] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 1 through 4, wherein R¹ is a hydrogen atom, C₁ to C₆ alkyl, C₃ to C₆ alkenyl, or C₃ to C₆ alkynyl.

[Claim 6] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 1 through 5, wherein R² is a hydrogen atom, C₁ to C₃ allyl, or propargyl.

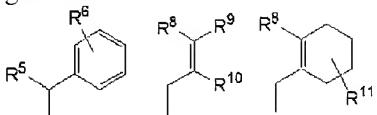
[Claim 7] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 1 through 6, wherein R³ is a group of any of the following formulas.



(Where X is -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, or -N(R¹²)-. R⁵ is a hydrogen atom or C₁ to C₃ alkyl. R⁶ may be present in a number of 1 or 2 in position 2 and/or 3, each independently a hydrogen atom, optionally halogen-substituted C₁ to C₃ alkyl, halogen atom, C₁ to C₃ alkoxy, cyano, or methylenedioxy. R⁷ may be present in a number of 1 or 2, each independently a hydrogen atom, optionally halogen-substituted C₁ to C₃ alkyl, halogen atom, C₁ to C₃ alkoxy, or cyano. R⁸ is a methyl, ethyl, chlorine atom, or bromine atom. R⁹ is a hydrogen atom, methyl, ethyl, chlorine atom, or bromine atom. R¹⁰ is a hydrogen atom, methyl or ethyl. R¹¹, which may be present in a number of 1 or 2, is a hydrogen atom or C₁ to C₃ alkyl. R¹² is a hydrogen atom or C₁ to C₃ alkyl.)

[Claim 8] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of

Claims 1 through 6, wherein R³ is any of the groups represented by the following formulas.



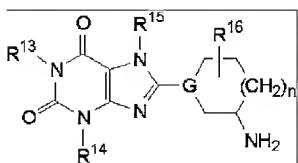
(Where R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰, and R¹¹ are the same as in Claim 7.)

[Claim 9] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 1 through 6, wherein R³ is a prenyl, 3-chloro-2-butenyl, or benzyl substituted in position 2 with a C₁ to C₃ alkyl, C₁ to C₃ alkoxy, cyano, trifluoromethyl, chlorine atom, bromine atom, or iodine atom.

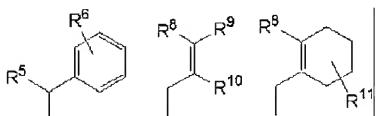
[Claim 10] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 1 through 9, wherein the atom to which the amino group is bonded is the sp³ carbon atom, and R⁴ is a methyl or ethyl bonded to the carbon atom.

[Claim 11] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 1 through 9, wherein R⁴ is a hydrogen atom.

[Claim 12] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof represented by the following formula.



(Wherein R¹³ is a hydrogen atom, C₁ to C₆ alkyl, C₃ to C₆ alkenyl, or C₃ to C₆ alkynyl. R¹⁴ is a hydrogen atom, C₁ to C₃ alkyl, allyl, or propargyl. R¹⁵ is any group represented by the following formula.



(where R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰, and R¹¹ are the same as in Claim 7.) R¹⁶ may be present in a number of 1 or 2, each independently a hydrogen atom or C₁ to C₃ alkyl, or may be methylene or ethylene bonded to a carbon atom forming the ring including G. The symbol n is 1 or 2. G is a nitrogen atom or methine.)

[Claim 13] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to Claim 12, where G is a nitrogen atom.

[Claim 14] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to Claim 12 or 13, wherein n is 1.

[Claim 15] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 12 through 14, wherein R¹⁶ is a methyl or ethyl bonded to a carbon atom to which the amino group is bonded.

[Claim 16] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 12 through 14, wherein R¹⁴ is a hydrogen atom.

[Claim 17] Pharmaceuticals comprising xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 1 through 16.

[Claim 18] Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors comprising xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of Claims 1 through 16.

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Technical Field to Which the Invention Belongs]

The present invention relates to novel xanthine derivatives that are useful as pharmaceuticals, and in particular to novel xanthine derivatives that are effective as dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitors.

[0002]

[Prior Art]

DPP-IV, a serine protease occurring widely throughout the body, is a type of dipeptidyl aminopeptidase that cleaves N-terminal dipeptides through hydrolysis, and is also known as prolyl endopeptidase because of its particularly potent action on peptides in which the second amino acid from the N terminal is proline. Various biologically derived peptides involved in the endocrine system, neuroendocrine system, and immune functions are known substrates of DPP-IV. A number of physiologically active peptides serve as substrates of DPP-IV, such as the pancreatic polypeptide family, including pancreatic polypeptides (PP) and neuropeptide Y (NPY), and the glucagon/VIP family, including vasoactive intestinal polypeptides (VIP), glucagon-like peptide-1 (GLP-1), glucose-dependent insulinotropic polypeptides (GIP) and growth hormone-releasing factors (GRF), as well as the chemokine family, and they are known to undergo the effects of activation/inactivation, metabolic stimulation, and the like (J. Langner and S. Ansorge, Ed., "Cellular Peptidases in Immune Functions and Disease 2," Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol. 477). DPP-IV cleaves two amino acids (His-Ala) from the N-terminal of GLP-1. Although the cleaved peptide binds weakly to GLP-1 receptors, it is known to act as an antagonist, with no action in activating the receptors (L.B. Knudsen, et al, European Journal of Pharmacology, Vol. 318, pp. 429-435 (1996)). GLP-1 is known to be metabolized very rapidly in blood by DPP-IV, and the inhibition of DPP-IV is expected to result in higher concentrations of active GLP-1 in blood (T.J. Kieffe, et al, Endocrinology, Vol. 136, pp. 3585-3596 (1995)). GLP-1 is a peptide that is intestinally secreted as a result of sugar intake, and is a major factor involved in glucose-

induced insulin secretion in the pancreas. GLP-1 is also known to augment insulin synthesis in pancreatic β -cells as well as β -cell growth. It is also known that GLP-1 receptors are expressed in the gastrointestinal tract, liver, muscles, adipose tissues, and the like. In these tissues, GLP-1 is also known to have action in gastrointestinal activity, gastric acid secretion, glycogen synthesis and degradation, insulin-dependent glucose uptake, and the like. Increases in blood GLP-1 concentration as a result of DPP-IV inhibition can therefore be expected to stimulate blood glucose-dependent insulin secretion, improve pancreatic function, improve postprandial hyperglycemia, improve abnormal glucose tolerance, improve insulin resistance, and so forth, which should be effective in the treatment of type 2 diabetes (non-insulin-dependent diabetes) (R.A. Pederson, et al, Diabetes, Vol. 47, pp. 1253-1258 (1998)). Various DPP-IV inhibitors have been reported (such as WO 98/19998, WO 00/34241, and WO 99/38501). In WO 02/02560, xanthine derivatives with piperidine rings and the like are reported as being effective DPP-IV inhibitors.

[0003]

[Problems Which the Invention Is Intended to Solve]

An object of the invention is to provide safer, less toxic compounds having high DPP-IV-inhibiting activity.

[0004]

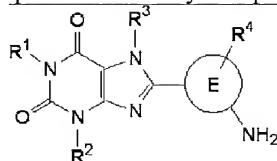
[Means for Solving the Abovementioned Problems]

As a result of extensive research to address the above problems, the inventors perfected the present invention upon discovering that xanthine derivatives with amino groups in certain positions possessed high DPP-IV-inhibiting activity.

[0005]

Specifically, the invention is as follows.

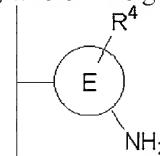
[1] Xanthine derivatives represented by the following formula, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof.



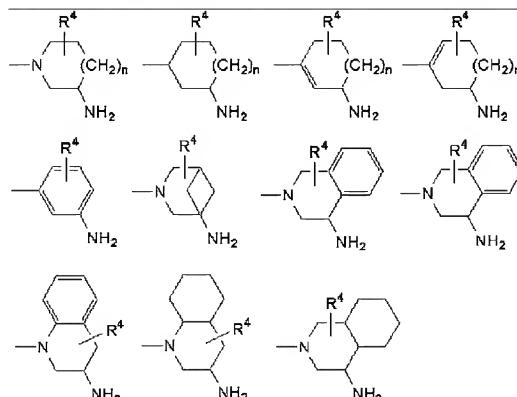
(Where Ring E is a 6- or 7-membered hydrocarbon ring or a 6- or 7-membered heterocycle. Here, the hydrocarbon ring and heterocycle may be cross linked, or fused with a hydrocarbon ring or heterocycle. R¹ is a hydrogen atom, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, or optionally substituted cycloalkyl. R² is a hydrogen atom, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, or optionally substituted alkynyl. R³ is an optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted 1-aryalkyl, optionally substituted 1-heteroarylalkyl, optionally substituted 2-alkenyl, or optionally substituted 1-(1-cycloalkenyl)alkyl. R⁴ may be present in a number of one

or two, each independently a hydrogen atom, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted amino, or optionally substituted aryl.)

[0006] [2] Xanthine derivatives represented by the following formula, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to [1], wherein the group represented by

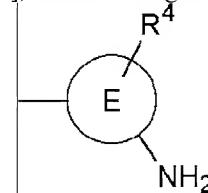


is a group represented by any of the following formulas.

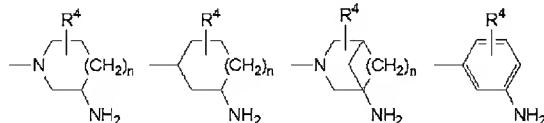


(Where R⁴ is the same as in Claim 1, and n is 1 or 2.)

[0007] [3] Xanthine derivatives represented by the following formula, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to [1], wherein the group represented by



is a group represented by any of the following formulas



(Where R⁴ is the same as in Claim 1, and n is 1 or 2.)

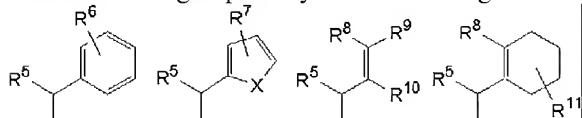
[4] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to [1], wherein the Ring E is a piperidine, azepane, cyclohexane, cycloheptane, or benzene.

[0008] [5] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of

[1] through [4], wherein R¹ is a hydrogen atom, C₁ to C₆ alkyl, C₃ to C₆ alkenyl, or C₃ to C₆ alkynyl.

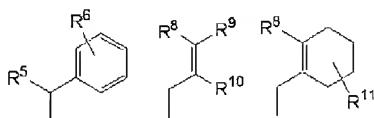
[6] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [1] through [5], wherein R^2 is a hydrogen atom, C_1 to C_3 alkyl, allyl, or propargyl.

[7] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [1] through [6], wherein R^3 is a group of any of the following formulas.



(Where X is -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, or -N(R¹²)-. R⁵ is a hydrogen atom or C₁ to C₃ alkyl. R⁶ may be present in a number of 1 or 2 in position 2 and/or 3, each independently a hydrogen atom, optionally halogen-substituted C₁ to C₃ alkyl, halogen atom, C₁ to C₃ alkoxy, cyano, or methylenedioxy. R⁷ may be present in a number of 1 or 2, each independently a hydrogen atom, optionally halogen-substituted C₁ to C₃ alkyl, halogen atom, C₁ to C₃ alkoxy, or cyano. R⁸ is a methyl, ethyl, chlorine atom, or bromine atom. R⁹ is a hydrogen atom, methyl, ethyl, chlorine atom, or bromine atom. R¹⁰ is a hydrogen atom, methyl or ethyl. R¹¹, which may be present in a number of 1 or 2, is a hydrogen atom or C₁ to C₃ alkyl. R¹² is a hydrogen atom or C₁ to C₃ alkyl.) [8] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [1] through [6], wherein R³ is any of the groups represented by the following formulas.

\mathbb{R}^6 \mathbb{R}^8 \mathbb{R}^9 \mathbb{R}^8 \mathbb{R}^8 \mathbb{R}^8 \mathbb{R}^8



(Where R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , and R^{11} are the same as above.)

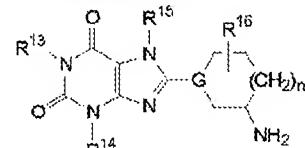
[0009] [9] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [1] through [6], wherein R^3 is a prenyl, 3-chloro-2-butenyl, or benzyl substituted in position 2 with a C_1 to C_3 alkyl, C_1 to C_3 alkoxy, cyano, trifluoromethyl, chlorine atom, bromine atom, or iodine atom.

[10] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [1] through [9], wherein the atom to which the amino group is bonded is the sp^3 carbon atom, and R^4 is a methyl or ethyl bonded to the carbon atom.

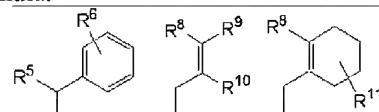
[11] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [1] through [9],

wherein R^4 is a hydrogen atom.

[12] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof represented by the following formula.



(Wherein R^{13} is a hydrogen atom, C_1 to C_6 alkyl, C_3 to C_6 alkenyl, or C_3 to C_6 alkynyl. R^{14} is a hydrogen atom, C_1 to C_3 alkyl, allyl, or propargyl. R^{15} is any group represented by the following formula,



(where R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{10} , and R^{11} are the same as above). R^{16} may be present in a number of 1 or 2, each independently a hydrogen atom or C_1 to C_3 alkyl, or may be methylene or ethylene bonded to a carbon atom forming the ring including G. The symbol n is 1 or 2, G is a nitrogen atom or methine.)

[13] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to [12], where G is a nitrogen atom.

[14] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to [12] or [13], wherein n is 1.

[15] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [12] through [14], wherein R^{16} is a methyl or ethyl bonded to a carbon atom to which the amino group is bonded.

[16] Xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [12] through [14], wherein R^{14} is a hydrogen atom.

[17] Pharmaceuticals comprising xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof according to any of [1] through [16].

[18] Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors comprising xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable

[0010] Examples of "6- or 7-member hydrocarbon rings"

include saturated or unsaturated 6- or 7-member hydrocarbon rings. Specific examples of saturated 6- or 7-member hydrocarbon rings include cyclohexane and cycloheptane. Specific examples of unsaturated 6- or 7-member hydrocarbon rings include cyclohexene, cycloheptene, cyclohexadiene, cycloheptadiene, and benzene. Position 3 is the preferred.

substitution position for amino groups in 6- or 7-member hydrocarbon rings.

[0011] Examples of “6- or 7-member heterocycles” include 6- or 7-member heterocycles including 1 to 3 hetero atoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur atoms. Specific examples include piperidine, azepane, piperazine, morpholine, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, pyran, triazine, thiadiazine, and dithiazine. Examples of preferred 6- or 7-member heterocycles include saturated 6- or 7-member heterocycles, and more preferably nitrogenous saturated 6- or 7-member heterocycles, among which piperidine, azepane, and the like are especially desirable. The xanthine binding site of 6- or 7-member heterocycles may be a nitrogen atom. The preferred substitution site for the amino group is the 2nd position (β position) from the xanthine binding site.

[0012] The 6- or 7-membered hydrocarbon ring or 6- or 7-membered heterocycle of Ring E may be cross linked. Examples of cross link groups include C_1 to C_4 alkylene chains (such as methano, ethano, propane, or butano), C_2 to C_4 alkenyl chains (such as etheno, propeno, or buteno), and preferably methano, ethano, or the like. Examples of cross linking position include, but are not limited to, the carbon atom to which the amino group is bonded and the β position of other carbon atoms.

[0013] The 6- or 7-membered hydrocarbon ring or 6- or 7-membered heterocycle of Ring E may also be fused with a hydrocarbon ring or heterocycle. Examples of the hydrocarbon rings that may be fused include 5- to 7-member saturated or unsaturated hydrocarbon rings, specifically, benzene, cyclopentano, cyclohexano, cycloheptano, cyclopenteno, cyclohexeno, and cyclohepteno. Examples of heterocycles that may be fused include 5- to 7-member saturated or unsaturated heterocycles including 1 to 3 hetero atoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur atoms, specifically, furan, theno, pyrrollo, pyrazolo, and pyrido.

[0014] Examples of “alkyls” include linear or branched C_1 to C_6 alkyls, specifically, methyl, ethyl, propyl, 1-methylethyl, butyl, 1-methylpropyl, 2-methylbutyl, pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 1-ethylpropyl, hexyl, 1-methylpentyl, 2-methylpentyl, and 1-ethylbutyl. Preferable examples include linear or branched C_1 to C_3 alkyl, especially methyl and ethyl. Examples of “alkenyls” include C_2 to C_6 alkenyls, specifically vinyl, 1-

propenyl, 2- propenyl, and 3-pentenyl. Preferred examples include linear or branched C_2 to C_3 alkenyls. However, when alkenyls are bonded to atoms other than carbon atoms, linear or branched C_3 to C_6 alkenyls are preferred, especially allyl. Examples of “alkynyls” include linear or branched C_2 to C_6 alkynyls, specifically, ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, and 3-butynyl. Examples of preferred alkynyls include linear or branched C_2 to C_3 alkynyls. However, when alkynyls are bonded to atoms other than carbon atoms, linear or branched C_3 to C_6 alkynyls are preferred, especially propargyl. Examples of “cycloalkyls” include C_3 to C_8 cycloalkyls, specifically, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and cyclooctyl.

[0015] Examples of substituents for the “substituted alkyls,” “substituted alkenyls,” and “substituted alkynyls” include one or more halogen atoms, hydroxyl groups, alkoxy groups, alkenyloxy groups, alkynyloxy groups, alkanoyls, alkanoyloxy groups, optionally substituted amino groups, carboxyls, alkoxy carbonyls, cyano groups, carbamoyls, and sulfamoyls. Examples of preferred substituents include halogen atoms, alkoxy groups, alkenyloxy groups, alkynyloxy groups, alkanoyls, alkanoyloxy groups, alkoxy carbonyls, and cyano groups. Examples of substituents for “substituted cycloalkyls” include one or more alkyls, alkenyls, alkynyls, halogen atoms, hydroxyl groups, alkoxy groups, alkenyloxy groups, alkynyloxy groups, alkanoyls, alkanoyloxy groups, optionally substituted amino groups, carboxyls, alkoxy carbonyls, cyano groups, carbamoyls, and sulfamoyls. Examples of preferred substituents include halogen atoms, alkoxy groups, alkenyloxy groups, alkynyloxy groups, alkanoyls, alkanoyloxy groups, alkoxy carbonyls, and cyano groups.

[0016] Examples of “alkoxy groups” include linear or branched C_1 to C_6 alkoxy groups, specifically, methoxy, ethoxy, propoxy, 1-methylethoxy, butoxy, 1-methylpropoxy, 2-methylpropoxy, pentoxy, 1-methylbutoxy, 2-methylbutoxy, 1-ethylpropoxy, hexoxy, 1-methylpentoxy, 2-methylpentoxy, and 1-ethylbutoxy. Examples of preferred alkoxy groups include linear or branched C_1 to C_3 alkoxy groups. Examples of “alkenyloxy groups” include linear or branched C_2 to C_6 alkenyloxy groups, specifically, vinyloxy, 1-propenyl oxy,

2-propenoxy, and 3-pentenyoxy. Allyloxy is a preferred example of alkenyloxy. Examples of “alkynyloxy groups” include linear or branched C₂ to C₆ alkynyloxy groups, specifically, ethynyoxy, 1-propynyoxy, 2-propynyoxy, and 3-butynyoxy. Propargyloxy is a preferred example of an alkynyloxy. Examples of “alkanoyls” include linear or branched C₁ to C₆ alkanoyls, specifically, formyl, acetyl, propanoyl, and butanoyl. Examples of “halogen atoms” include fluorine, chlorine, bromine, and iodine atoms. Examples of substituents for “substituted amino” include alkyls and alkanoyls, of which 1 or 2 may be independently substituted.

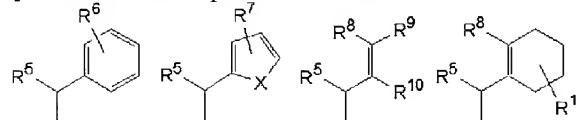
[0017] Examples of “aryls” include C₆ to C₁₀ aryls, specifically, phenyl, 1-naphthyl, and 2-naphthyl. Examples of substituents for “substituted aryls” include one or more alkyls, alkenyls, alkynyls, halogen atoms, hydroxyl groups, alkoxy groups, methylenedioxy groups, alkenyloxy groups, alkynyloxy groups, alkanoyls, alkanoyloxy groups, optionally substituted amino groups, carboxyls, alkoxy carbonyls, cyano groups, carbamoyls, and sulfamoyls. Examples of preferred substituents for R³ include optionally halogen-substituted C₁ to C₃ alkyls, halogen atoms, alkoxy groups, cyano groups, and methylenoxy groups, and even more preferable examples include C₁ to C₃ alkyls C₁ to C₃ alkoxy groups, chlorine, bromine, and iodine, especially C₁ to C₃ alkyls. Position 2 and/or 3 are preferred as substitution sites for R³, especially position 2. Examples of substituents for “substituted 1-arylalkyls” include the same as those for substituted aryls.

[0018] Examples of “heteroaryls” include 5- or 6-member heteroaryls including 1 to 3 hetero atoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur. Specific examples of 5-member heteroaryls include furyl, thieryl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, and furazanyl. Specific examples of 6-member heteroaryls include pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, and triazinyl. Preferred examples include heteroaryls include furyl and thieryl. Examples of substituents for “substituted heteroaryls” include one or more alkyls, alkenyls, alkynyls, halogen atoms, hydroxyl groups, alkoxy groups, alkenyloxy groups, alkynyloxy groups, alkanoyls, alkanoyloxy groups, optionally substituted amino groups, carboxyls, alkoxy carbonyls, cyano groups, carbamoyls, and sulfamoyls. Preferred examples of substituents for R³

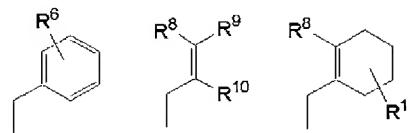
include optionally halogen-substituted C₁ to C₃ alkyls, halogen atoms, alkoxy groups, cyano groups, and methylenoxy groups, and even more preferable examples include C₁ to C₃ alkyls C₁ to C₃ alkoxy groups, chlorine, bromine, and iodine, especially C₁ to C₃ alkyls. Examples of substituents for “substituted 1-heteroarylalkyls” include the same as those for substituted heteroaryls.

[0019] Examples of substituents for “substituted 2-alkenyls” and “substituted 1-cycloalkenyls” include one or more alkyls, alkenyls, alkynyls, halogen atoms, hydroxyl groups, alkoxy groups, alkenyloxy groups, alkynyloxy groups, alkanoyls, alkanoyloxy groups, optionally substituted amino groups, carboxyls, alkoxy carbonyls, cyano groups, carbamoyls, and sulfamoyls. Examples of preferred substituents include alkyls, halogen atoms, and alkoxy groups, and especially C¹ to C³ alkyls, chlorine atoms, and bromine atoms, etc.

[0020] Preferred examples of R³ include



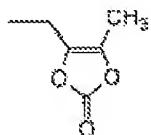
(where X, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, and R¹¹ are the same as above), and preferably



(where R⁶, R⁸, R⁹, R¹⁰, and R¹¹ are the same as above). Especially preferred are prenyl, 3-chloro-2-butenyl, or benzyl substituted in position 2 with a C₁ to C₃ alkyl, C₁ to C₃ alkoxy, chlorine atom, bromine atom, or iodine atom. Preferred examples of R⁶ include C₁ to C₃ alkyls, C₁ to C₃ alkoxy groups, cyano groups, trifluoromethyls, chlorine, and bromine, and even more preferably methyl, ethyl, or chlorine. Position 2 is the preferred site. Preferred examples of R⁸ include methyl, ethyl, and chlorine, and preferred examples of R⁹ include hydrogen, methyl, ethyl, and chlorine.

[0021] Examples of “prodrugs” include any that are readily hydrolyzed in the body to reproduce xanthine derivatives of the invention. Specific examples include compounds in which the amino group -NH₂ of the xanthine derivative is derived from -NHX. Here, X means the following.

(1)

(2) ~ C OR¹⁷(3) ~ COO ~ CR¹⁸ (R¹⁸ is a hydrogen atom, alkyl, or aryl. R¹⁹ is an alkyl or benzyl. R²⁰ is a hydrogen atom, alkyl, aryl, or benzyl. R²¹ is an alkyl or benzyl.) X is preferably group (1) or (3). In group (3), R¹⁸ is preferably a hydrogen atom, R¹⁹ is preferably a hydrogen atom, methyl, or ethyl, and R²⁰ is preferably a hydrogen atom, methyl, or ethyl. Such compounds can be produced in the usual manner (J. Med. Chem. 35, 4727 (1992), WO 01/40180, etc.).

(Where R¹⁷ is a hydrogen atom, alkyl, or aryl. R¹⁸ and R¹⁹ are each independently a hydrogen atom or alkyl. R²⁰ is a hydrogen atom, alkyl, aryl, or benzyl. R²¹ is an alkyl or benzyl.) X is preferably group (1) or (3). In group (3), R¹⁸ is preferably a hydrogen atom, R¹⁹ is preferably a hydrogen atom, methyl, or ethyl, and R²⁰ is preferably a hydrogen atom, methyl, or ethyl. Such compounds can be produced in the usual manner (J. Med. Chem. 35, 4727 (1992), WO 01/40180, etc.).

[0022] The xanthine derivatives, etc., of the invention are preferably in the form of sustained release preparations. Such preparations may be found in the literature noted below and can be produced in accordance therewith.

“Particle Design and Pharmaceutical Techniques,” Yakugyo Jihosha, Ed. Y. Kawajima (1993).

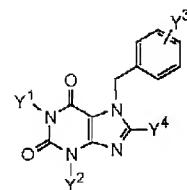
“Bioavailability,” Soft Science Co., Ed. K. Nagai, N. Sonobe, W. Morishita and T. Yamazaki (1998).

“Novel Drug Delivery Systems,” CMC Co., T. Nagai, Ed. (2000).

“Controlled Drug Release of Oral Dosage Forms,” Ellis Horwood Ltd., Jean-Maurice Vergnaud (1993).

[0023] Examples of “pharmaceutically acceptable salts” include inorganic acid salts such as hydrochlorides, hydrobromides, sulfates, phosphates, and nitrates, and organic acid salts such as acetates, propionates, succinates, lactates, malates, tartrates, citrates, maleates, fumarates, methanesulfonates, p-toluenesulfonates, and ascorbates. The invention also includes hydrates and solvates such as ethanol solvates of the xanthine derivatives, prodrugs, and pharmaceutically acceptable salts.

[0024] The following compounds are examples of preferred xanthine derivatives in the invention. In the following tables, D1 through D22 stand for the substituents noted after the tables.

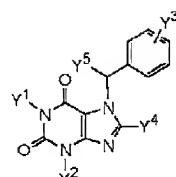


No.	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴
1	CH ₃	CH ₃	H	D1
2	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃	D1
3	H	CH ₃	2-Br	D1
4	H	CH ₃	3-CH ₃	D1
5	H	C ₂ H ₅	2-I	D1
6	CH ₃	CH ₃	2-F	D1
7	C ₂ H ₅	CH ₃	3-F	D1
8	C ₃ H ₇	CH ₃	2-Cl	D1
9	H	CH ₃	3-C ₂ H ₅	D1
10	H	CH ₃	3-Br	D1
11	iso-C ₄ H ₉	CH ₃	3-Cl	D1
12	H	CH ₃	2-CF ₃ O	D1
13	H	CH ₃	2-C ₃ H ₇	D1
14	H	CH ₃	2-CN	D1
15	C ₃ H ₇	CH ₃	2-CH ₃ O	D1

[0025]

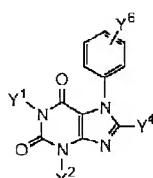
No.	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴
16	CH ₃	CH ₃	2-iso-C ₃ H ₇	D1
17	CH ₃	CH ₃	2-C ₂ H ₅	D1
18	H	CH ₃	2-CF ₃	D1
19	H	CH ₃	3-CH ₃ O	D1
20	H	C ₂ H ₅	3-CN	D3
21	CH ₃	CH ₃	2-CF ₃	D1
22	C ₂ H ₅	CH ₃	2,6-(Cl) ₂	D1
23	CH ₃	CH ₃	2,3-(Cl) ₂	D1
24	H	CH ₃	2,3-(CH ₃) ₂	D1
25	H	CH ₃	2,3-OCH ₂ O	D1
26	H	CH ₃	2-Cl	D2
27	H	C ₃ H ₇	2-CH ₃	D3
28	(CH ₃) ₂ C=CHCH ₂	CH ₃	2-C ₂ H ₅	D4
29	CH ₃ CH=CHCH ₂	CH ₃	2-CN	D5
30	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃ O	D2

[0026]



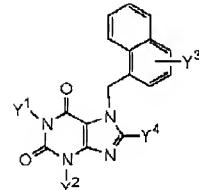
No.	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴	Y ⁵
31	CH ₃	CH ₃	H	D1	CH ₃
32	CH ₃	CH ₃	3-CF ₃	D1	CH ₃
33	H	CH ₃	3-Br	D1	CH ₃
34	H	CH ₃	H	D1	C ₂ H ₅
35	H	C ₂ H ₅	2-CF ₃	D1	C ₂ H ₅
36	CH ₃	CH ₃	2-Br	D1	CH ₃
37	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃ O	D1	CH ₃
38	CH ₃	CH ₃	2-Cl	D1	CH ₃
39	H	CH ₃	2-CH ₃	D1	CH ₃
40	cycloC ₃ H ₅ -CH ₂	CH ₃	3-Br	D6	CH ₃
41	C ₄ H ₉	CH ₃	3-Cl	D7	C ₂ H ₅
42	H	CH ₃	2-CF ₃ O	D7	C ₂ H ₅
43	H	CH ₃	2-C ₃ H ₇	D8	CH ₃
44	H	CH ₃	2-CN	D9	CH ₃
45	C ₃ H ₇	CH ₃	2-CH ₃ O	D10	CH ₃

[0 0 2 7]



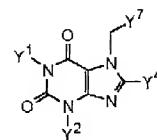
No.	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴
46	CH ₃	CH ₃	H	D1
47	CH ₃	CH ₃	3-CH ₃	D1
48	H	CH ₃	3-Cl	D1
49	H	CH ₃	3-CH ₃ O	D1
50	H	C ₂ H ₅	2-CH ₃	D1
51	CH ₃	CH ₃	2-Cl	D1
52	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃ O	D1
53	CH ₃	CH ₃	4-CH ₃	D1
54	H	CH ₃	4-Cl	D1
55	CH ₂ CH(OH)(CH ₂) ₄	CH ₃	3-Br	D11
56	CH ₃ CH(NH ₂)(CH ₂) ₄	CH ₃	3-C ₂ H ₅	D12
57	CH ₃	CH ₃	2-CF ₃ O	D13
58	H	CH ₃	2-C ₃ H ₇	D14
59	H	CH ₃	2-CN	D15
60	C ₂ H ₅	CH ₃	2-CH ₃	D16

[0 0 2 8]



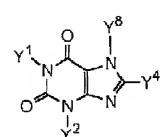
No.	Y ¹	Y ²	Y ³	Y ⁴
61	CH ₃	CH ₃	H	D1
62	CH ₃	CH ₃	8-Br	D1
63	H	CH ₃	8-I	D1
64	H	CH ₃	8-CH ₃	D1
65	H	C ₂ H ₅	6-CH ₃ O	D1
66	CH ₃	CH ₃	5-C ₂ H ₅	D1
67	CH ₃	CH ₃	5-I	D1
68	CH ₃	CH ₃	8-Cl	D17
69	H	CH ₃	5-CH ₃	D18
70	H	CH ₃	6-F	D19
71	H	CH ₃	7-Cl	D20
72	H	CH ₃	8-CF ₃ O	D21
73	H	CH ₃	6-C ₃ H ₇	D22
74	H	CH ₃	6-CN	D3
75	C ₃ H ₇	CH ₃	5-CH ₃ O	D5

[0 0 2 9]



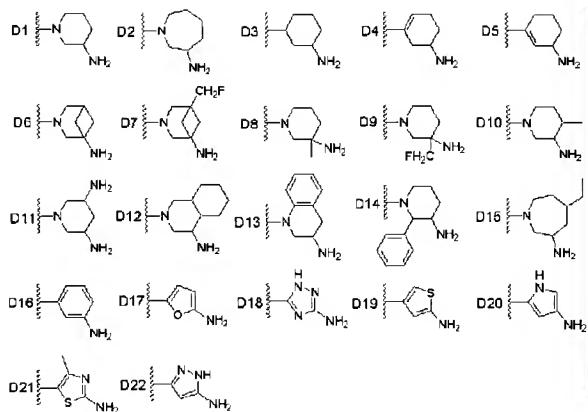
No.	Y ¹	Y ²	Y ⁴	Y ⁷
76	CH ₃	CH ₃	D1	2-thienyl
77	CH ₃	CH ₃	D1	3-methyl-2-thienyl
78	H	CH ₃	D1	3-chloro-4-methyl-2-thienyl
79	H	CH ₃	D1	2-furyl
80	H	C ₂ H ₅	D1	4,5-dimethyl-2-furyl
81	CH ₃	CH ₃	D1	5-bromo-2-furyl
82	CH ₃	CH ₃	D1	3-methyl-2-furyl
83	CH ₃	CH ₃	D1	1-methyl-2-pyrrolyl
84	H	CH ₃	D1	4'-methyl-1,1'-biphenyl-2-yl
85	H	CH ₃	D1	4'-trifluoromethyl-1,1'-biphenyl-2-yl
86	H	CH ₃	D1	2'-cyano-1,1'-biphenyl-2-yl
87	H	CH ₃	D1	2'-methoxy-1,1'-biphenyl-2-yl
88	H	CH ₃	D1	1-benzothien-2-yl
89	H	CH ₃	D1	1-benzofuran-2-yl
90	CH ₃	CH ₃	D1	3-bromo-2-thienyl

[0 0 3 0]



No.	Y ¹	Y ²	Y ⁴	Y ⁸
91	CH ₃	CH ₃	D1	1-(1-naphthyl)ethyl
92	H	CH ₃	D1	1-(2-furyl)ethyl
93	H	CH ₃	D1	(2,6-dimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl
94	H	CH ₃	D1	(2,3,6,6-tetramethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl
95	H	C ₂ H ₅	D1	(2,6,6-trimethylcyclohex-1-en-1-yl)methyl
96	H	CH ₃	D1	2,3-dimethyl-2-but enyl
97	H	CH ₃	D1	2-methyl-3-chloro-2-but enyl
98	H	CH ₃	D1	3-methyl-2-but enyl

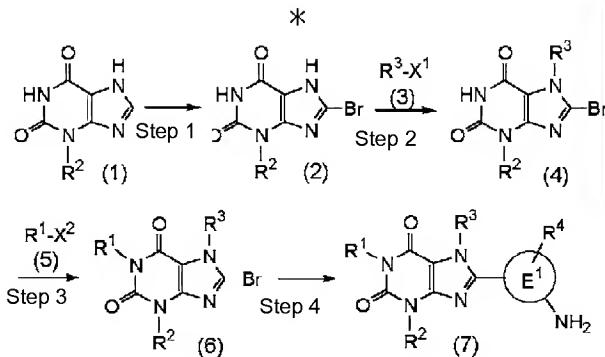
[0031] D1 through D22 stand for the following substituents.



[0032] The xanthine derivatives of the invention can be produced in the following manner, for example.

(when Ring E has a nitrogen atom as a ring-forming atom, and is bonded to the xanthine skeleton by the nitrogen atom)

Preparation Method A



(Where R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 are the same as above. Ring E^1 is a 6- or 7-member nitrogenous heterocycle, bonded to the xanthine skeleton by the nitrogen atom. The nitrogenous heterocycle may also be fused with a hydrocarbon ring or heterocycle. X^1 and X^2 are each independently an iodine atom, bromine atom, chlorine atom, methanesulfonyloxy, trifluoromethanesulfonyloxy, or p-toluenesulfonyloxy, etc.)

[0033] 1) Step 1

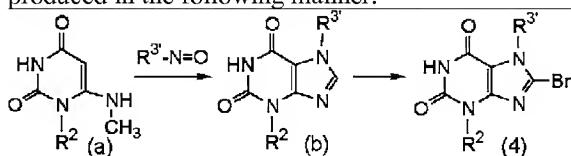
Compound (2) can be synthesized by reacting Compound (1) with bromine with or without additional materials in an inert solvent (J. Heterocycl. Chem., 37, 1033 (2000), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 13, 1833 (1999), J. Med. Chem., 38, 3838 (1995), etc.). Sodium acetate and the like are examples of added materials, which may normally be added in an amount of 1 to 5 equivalents relative to Compound (1). The bromine may normally be used in an amount of 1 to 3 equivalents relative to Compound (1). Examples of inert solvents include water, alcohol (ethanol, methanol, isopropanol, etc.), ethers (1,4-dioxane, etc.), organic acids (acetic acid, propionic acid, etc.), and mixtures of such solvents. The reaction temperature can be selected from within the range of about 20 to about 50°C.

[0034] 2) Step 2

Compound (4) can be synthesized by reacting Compound (2) with Compound (3) in the presence of a base in an inert solvent (J. Heterocycl. Chem., 37, 1033 (2000), J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 13, 1833 (1999), J. Med. Chem., 38, 3838 (1995), etc.). Compound (3) may normally be used in an amount of 1 to 3 equivalents relative to compounds of Formula (2). Examples of bases include alkali carbonates (such as potassium carbonate, sodium carbonate, potassium bicarbonate, and sodium bicarbonate), alkali hydroxides (such as potassium hydroxide and sodium hydroxide), and preferably potassium carbonate, etc. The base may normally be used in an amount of 1 to 5 equivalents relative to Compound (2). Examples of inert solvents include aprotic solvents (such as dimethyl formamide and dimethyl sulfoxide), ethers (such as diethyl ether, tetrahydrofuran, and 1,4-dioxane), ketones (such as acetone), and mixtures of such solvents, preferably dimethyl formamide, dimethyl sulfoxide, etc. The reaction temperature may be selected from the range of about 10 to about 50°C.

[0035] When R^3 is an optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl, the reaction may sometimes not progress very well by the above method. In such cases, for example, the

reaction can be brought about using $R^3\text{-X}^1$ having a nitro group in position 2 instead of Compound (3) (Farmaco, Ed. Sci. 34, 890 (1979), etc.), and the nitro group can then be converted to a hydrogen atom (Chem. Pharm. Bull. 47, 857 (1999), etc.) to produce Compound (4). Here, X^1 is preferably a chlorine atom, for example. Compound (4) in which R^3 is an optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl can be produced in the following manner.



(Where R^2 is the same as above. R^3 is an optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl.) Compound (a) can be reacted with $R^3\text{-N=O}$ in acetic anhydride, for example, to synthesize Compound (b) (J. Org. Chem. 37, 4464 (1972), etc.). $R^3\text{-N=O}$ is normally used in an amount of 1 to 5 equivalents relative to Compound (a). The reaction temperature can be selected from the range of about 120 to about 180°C. Compound (4) in which R^3 is an optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl can then be synthesized from Compound (b) in the same manner as in Step 1 of Preparation Method A above.

[0036] 3) Step 3

Compound (6) can be synthesized by a reaction between Compound (4) and Compound (5) in the presence of a base in an inert solvent. Compound (5) is normally used in an amount of 1 to 3 equivalents relative to Compound (4). Examples of bases include alkali carbonates (such as potassium carbonate, sodium carbonate, potassium bicarbonate, and sodium bicarbonate), alkali hydroxides (such as potassium hydroxide and sodium hydroxide), alkali hydrides (such as sodium hydride and potassium hydride), alkoxyalkalis (such as t-butoxypotassium),

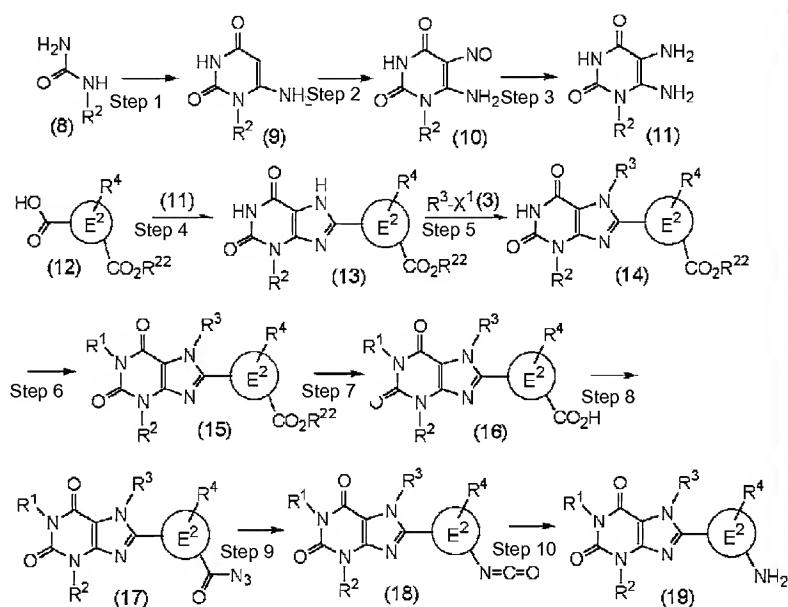
and preferably potassium carbonate, sodium carbonate, or the like. The base may normally be used in an amount of 1 to 5 equivalents relative to Compound (4). Examples of inert solvents include aprotic solvents (such as dimethyl formamide and dimethyl sulfoxide), ethers (such as diethyl ether, tetrahydrofuran, and 1,4-dioxane), ketones (such as acetone), and mixtures of such solvents, preferably dimethyl formamide, etc. The reaction temperature may be selected from the range of about 10 to about 100°C.

[0037] 4) Step 4

Compound (7) can be synthesized by a reaction between Compound (6) and a cyclic secondary amine in the presence or absence of a base in an inert solvent. Examples of bases include triethylamine, pyridine, 4-(dimethylamino)pyridine, N-methyl morpholine, and preferably triethylamine. The base is normally used in an amount of 1 to 5 equivalents relative to Compound (6). Examples of inert solvents include alcohols (such as ethanol, methanol, and isopropanol), ethers (such as 1,4-dioxane), and mixtures of such solvents. The reaction temperature can be selected from the range of about 50 to about 120°C. In Preparation Method A above, the example given was of the production of Compound (4) through the bromination of the xanthine derivative (1) and the introduction of R^3 , but the bromination can also take place after the introduction of R^3 . Also, when R^2 is a hydrogen atom, byproducts in which R^3 is introduced to a different nitrogen atom are commonly produced during the production of Compound (4), but the byproducts can be readily eliminated through a common method of purification.

[0038] Preparation Method B

(when Ring E is bonded to the xanthine skeleton by a carbon atom)



(Where R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 are the same as above. Ring E^2 is a 6- or 7-member hydrocarbon ring or 6- to 7-member heterocycle, bonded to the xanthine skeleton by a carbon atom. The hydrocarbon ring and heterocycle may also be fused with a hydrocarbon ring or heterocycle. R^{22} is an alkyl, etc.)

[0039] 1) Step 1

Compound (9) can be synthesized by a reaction between Compound (8) and cyanoacetic acid in acetic anhydride, for example, followed by the removal of the acetic anhydride and treatment with a base (Eur. J. Med. Chem. 25, 653 (1990), etc.). The cyanoacetic acid is normally used in an amount of 1 to 3 equivalents relative to Compound (8). The reaction temperature can be selected from the range of about 50 to about 100°C. The acetic anhydride is normally removed by distillation while heated at reduced pressure. Examples of bases include alkali hydroxides (such as potassium hydroxide and sodium hydroxide). The alkali hydroxide may normally be used in the form of an aqueous solution with a concentration of 10% to 30%, and the aqueous solution can be used in an amount of 1 to 1.5 times (volumetric ration) relative to the acetic anhydride. The reaction temperature during the treatment with the base may be selected from the range of about 0 to about 40°C.

2) Step 2

Compound (10) can be synthesized by a reaction between Compound (9) and sodium nitrite in, for example, acetic acid aqueous solution (Eur. J. Med. Chem. 25, 653 (1990), etc.). The amount of sodium nitrite is normally 1 to 2 equivalents relative to Compound (9). The water/acetic acid volumetric ratio can normally be selected from the range of 5 to 20. The reaction temperature can be selected from the range of about 5 to about 30°C.

3) Step 3

Compound (11) can be synthesized by a reaction between Compound (10) and sodium hydrosulfite in, for example, aqueous ammonia (Eur. J. Med. Chem. 25, 653 (1990), etc.). The sodium hydrosulfite is normally used in an amount of 3 to 5 equivalents relative to Compound (10). The aqueous ammonia is normally used in the form of a solution with a concentration of 10% to 30%. The reaction temperature can be selected from the range of about 20 to about 60°C.

[0040] 4) Step 4

Compound (13) can be synthesized by a two-stage reaction comprising the following Steps 1 and 2.

Step 1

Compounds (11) and (12) are condensed in the presence of a base as needed using a condensing agent. Examples of condensing agents include those given in the Course in Experimental Chemistry (Ed. The Chemical Society of Japan, Maruzen), Vol. 22, specifically, phosphate esters (such as diethyl cyanophosphate and diphenylphosphoryl azide), carbodiimides (such as 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-

carbodiimide-hydrochloride, and dicyclohexylcarbodiimide), combinations of disulfides such as 2,2'-dipyridyl disulfide and phosphines such as triphenyl phosphine, phosphinic halides such as (N,N'-bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride), combinations of azodicarboxylate diesters such as diethyl azodicarboxylate and phosphines such as triphenyl phosphine, and 2-halo-1-lower alkyl pyridinium halides (such as 2-chloro-1-methylpyridinium iodide). The base may be any commonly used in reactions, including organic bases such as N-methyl morpholine, triethylamine, diisopropyl ethylamine, tributylamine, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-ene, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nona-5-ene, pyridine, dimethylaminopyridine, and picoline. Examples of inert solvents include ethers (such as tetrahydrofuran, diethyl ether, 1,4-dioxane, and 1,2-dimethoxyethane), halohydrocarbons (such as dichloromethane, chloroform, and 1,2-dichloroethane), aprotic solvents (such as N,N'-dimethyl formamide and dimethyl sulfoxide), and mixtures of such solvents. The reaction temperature may be selected from the range of about -70 to about 80°C.

[0041] Step 2

The compound synthesized in Step 1 is converted to Compound (13) in the presence of an inorganic acid, organic acid, or base in an inert solvent. Examples of inorganic acids include mineral acids such as sulfuric acid, hydrochloric acid, and nitric acid, which can be used in the form of aqueous solutions. Examples of organic acids include acetic acid and propionic acid. Examples of bases include alkali carbonates (such as potassium carbonate, sodium carbonate, potassium bicarbonate, and sodium bicarbonate), and alkali hydroxides (such as potassium hydroxide and sodium hydroxide), which can be used in the form of aqueous solutions. Examples of inert solvents include ethers (such as 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, and 1,2-dimethoxyethane), and alcohols (such as ethanol, methanol, and isopropanol), and organic acids can be also used as inert solvents. The reaction temperature may be selected from the range of about 30 to about 100°C. If the compound is produced in Step 2 with the R^{22} of Compound (13) eliminated, Compound (13) can be synthesized by esterification using a method such as the one in "Comprehensive Organic Transformation," R. C. Larock, VCH Publisher Inc., pp. 966-972 (1989).

[0042] 5) Step 5

Compound (14) can be synthesized from Compound (13) in the same manner as in Step 2 in Preparation Method A. Also, when R^3 is an optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl, the reaction may sometimes not progress very well in the method in Step 5 in the same way as in Step 2 of Preparation Method A. In such cases, for example, the reaction can be brought about using R^3-X^1 having a nitro group in position 2 instead of Compound (3) (Farmaco, Ed. Sci. 34, 890 (1979), etc.), and the nitro group can then be converted to a hydrogen atom (Chem. Pharm. Bull. 47, 857 (1999), etc.) to

produce Compound (1). Here, X¹ is preferably a chlorine atom, for example.

6) Step 6

Compound (15) can be synthesized from Compound (14) in the same manner as described in Step 3 of Preparation Method A.

7) Step 7

Compound (16) can be synthesized by hydrolysis of Compound (15) in an inert solvent in the presence of a base. Examples of bases include alkali hydroxides (such as sodium hydroxide and potassium hydroxide). The alkali hydroxide may normally be used in the form of an aqueous solution. Examples of inert solvents include alcohols (such as methanol, ethanol, and isopropanol). The reaction temperature may be selected from the range of about 50 to about 120°C.

[0043] 8) Step 8

Compound (17) can be synthesized by activating the carboxyl group of Compound (16) and bringing about a reaction with sodium azide (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2519 (1992), etc.). Commonly used methods for activating carboxyl groups can be employed, for example, as described in "Comprehensive Organic Transformation," R. C. Larock, VCH Publisher Inc., pp. 963-976 (1989). Specific examples of carboxyl group activators which may be used at that time include alkyl chloroformates (such as ethyl chloroformate, isopropyl chloroformate, isobutyl chloroformate, and n-butyl chloroformate), pivaloyl chloride, and 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride, especially the alkyl chloroformates. In the method for activating carboxyl groups using alkyl chloroformates, the alkyl chloroformate is used in an amount ranging from 1.0 to 1.5 equivalents relative to Compound (16), for example. Examples of bases used at that time include triethylamine, diisopropylamine, ethyl isopropylamine, pyridine, 4-(dimethylamino)pyridine, N-methyl morpholine, and especially triethylamine, N-methyl morpholine, etc. The base may be used in an amount of 1 to 3 equivalents relative to Compound (16), for example. Examples of reaction solvents include ether (tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, diethyl ether, methyl-t-butyl ether, ethylene glycol dimethyl ether, etc.), ketones (such as acetone), halohydrocarbons (such as methylene chloride), and especially acetone, tetrahydrofuran, and 1,4-dioxane. The reaction temperature may be selected from the range of about -20 to about 30°C. After the activation of the carboxyl group of Compound (16), the amount of sodium azide

that is added may range from 1.0 to 2.0 equivalents relative to Compound (16), for example. The sodium azide can be used in the form of an aqueous solution. The reaction temperature may be within the range of about 10 to about 30°C.

[0044] 9) Step 9

Compound (18) can be synthesized by heating Compound (17) in an inert solvent (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2519 (1992), etc.). Examples of inert solvents include halohydrocarbon solvents (such as benzene, toluene, and xylene). The reaction temperature can be selected from the range of about 50 to about 150°C.

10) Step 10

Compound (19) can be synthesized by heating Compound (18) in an inert solvent (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2519 (1992), etc.). Examples of inert solvents include alcohols such as tert-butanol and tert-amyl alcohol. The reaction temperature can be selected from the range of about 80 to about 120°C.

[0045] Functional groups can be protected as needed in the above reaction. Well known protective groups (e.g. Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, A Wiley-Interscience Publication (1981)) may be used. The introduction and deprotection of such groups can be based on well known methods. Prodrugs can be produced in the usual manner. When xanthine derivatives or prodrugs thereof are produced in accordance with the above methods, diastereomer mixtures may be obtained. In such cases, the various diastereomers can be separated to purify the xanthine derivatives, prodrugs thereof, or production intermediates thereof by suitable methods of purification such as silica gel column chromatography. Xanthine derivatives and products thereof can be mixed with pharmaceutically acceptable acids such as hydrochloric acid, oxalic acid, and methanesulfonic acid in a solvent such as water, methanol, ethanol, or acetone to produce salts. When the xanthine derivatives and products thereof in the invention possess asymmetric carbons or asymmetric centers, it is possible to obtain optically active compounds by a suitable method of optical resolution such as the formation of an addition salt with an optically active acid such as tartaric acid, followed by fractionation and recrystallization.

[0046] Potential applications of the pharmaceuticals of the invention are in the treatment of various diseases through their action in inhibiting DPP-IV. The compounds described in the Specification may be potentially useful in inhibiting postprandial

hyperglycemia in pre-diabetes, treatment of non-insulin-dependent diabetes, treatment of autoimmune diseases such as arthritis and chronic rheumatoid arthritis, treatment of intestinal mucosal diseases, stimulate growth, inhibit transplant organ and graft rejection, treatment of obesity, treatment of eating disorders, treatment of HIV infection, inhibition of metastasis, treatment of prostatic hypertrophy, treatment of pericementitis, and treatment of osteoporosis.

[0047] When the xanthine derivatives, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts thereof are used for therapeutic purposes, the pharmaceutical composition may be given in oral or parenteral form (such as intravenous, subcutaneous, or intramuscular injection, or local, transrectal, percutaneous, or pernasal administration). Examples of compositions for oral administration include tablets, capsules, pills, granules, dispersions, liquids, and suspensions. Examples of compositions for parenteral administration include aqueous or oil-based agents for injection, ointments, creams, lotions, aerosols, suppositories, and patches. These agents can be prepared using conventionally known techniques, and can contain nontoxic or inert carriers or excipients commonly used in the pharmaceutical field. Although the dosage will depend on the patient's condition, such as age and weight, the symptoms, and the route of administration, usually the xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof in the present invention will be given to adults (body weight 50 kg) in a dose of 0.1 to 1000 mg/day, and preferably 1 to 300 mg/day, once a day or divided into two or three portions per day. They may also be given once every few days to every few weeks. The xanthine derivatives, prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts thereof in the present invention can also be used concomitantly with other agents for the treatment of diabetes.

[0048]

[Examples] The present invention is illustrated in further detail by, but is not limited to, the following examples. The following conditions of HPLC for measuring HPLC retention time were employed in the following examples.

Column: Puresil C18 (registered trademark, Waters).

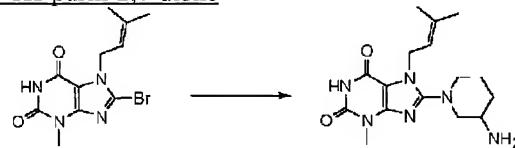
Detection wavelength (UV): 254 nm

Flow rate: 1.0 ml/min

Mobile phase: Acetonitrile/0.1% trifluoroacetic acid aqueous solution = 10/90 to 80/20 (30 min gradient)

[0049] Example 1

8-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-butenyl)-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dione



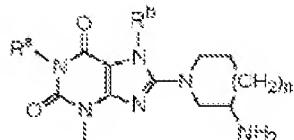
The 8-bromo-3-methyl-7-(3-methyl-2-butenyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (415 mg) obtained in Reference Example 7, 3-aminopiperidine-dihydrochloride (344 mg), and triethylamine (552 μ l) ethanol (8 ml) solution were stirred for 30 hours at 80°C. The reaction solution was cooled to 25°C, then poured into water (100 ml), and extracted with ethyl acetate (100 ml). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and then concentrated at reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (silica gel:chloroform/methanol = 20/1 to 5/1), and the target material (141 mg) was obtained in the form of white solids.

HPLC retention time: 11.46 min.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.33–5.30 (m, 1H), 4.74–4.61 (m, 2H), 3.58–3.50 (m, 1H), 3.39–3.32 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.28–3.18 (m, 1H), 3.10–3.05 (m, 1H), 2.96–2.87 (m, 1H), 2.04–1.95 (m, 1H), 1.90–1.83 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.71–1.49 (m, 2H).

MS (FAB+) 333(M⁺, 8%); HRMS (FAB+) calcd for C₁₆H₂₁O₄N₆ 333.2038, found 333.2039.

[0050] The compounds of Examples 2 through 14 were synthesized from the corresponding reference compounds in the same manner as in Example 1. The compound of Example 4 was obtained in the form of a trifluoroacetate.



Example No.	R ^a	n	R ^b	Starting material Ref. Ex. No.
Ex. 2	H	1	benzyl	Ref. Ex. 2
Ex. 3	H	1	2-methylbenzyl	Ref. Ex. 3
Ex. 4	H	2	2-methylbenzyl	Ref. Ex. 3
Ex. 5	H	1	3-methylbenzyl	Ref. Ex. 4
Ex. 6	H	1	2-fluorobenzyl	Ref. Ex. 5
Ex. 7	H	1	3-fluorobenzyl	Ref. Ex. 6
Ex. 8	ethyl	1	3-methyl-2-butetyl	Ref. Ex. 12
Ex. 9	H	1	2-chlorobenzyl	Ref. Ex. 8
Ex. 10	H	1	2-cyanobenzyl	Ref. Ex. 9
Ex. 11	H	2	3-methyl-2-butetyl	Ref. Ex. 7
Ex. 12	H	1	2-trifluoromethylbenzyl	Ref. Ex. 10
Ex. 13	H	1	2-bromobenzyl	Ref. Ex. 11
Ex. 14	H	2	2-chlorobenzyl	Ref. Ex. 8

[0051] Example 2

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : ppm 7.42-7.20 (m, 5H), 5.50 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.43-3.38 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.38-1.23 (m, 2H).

MS (FAB+) 355(M⁺+1, 64%); HRMS (FAB+) calcd for C₁₈H₂₃O₂N₆ 355.1882, found 355.1887.

Example 3

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : ppm 7.21-7.09 (m, 3H), 6.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.20-3.17 (m, 2H), 2.81-2.68 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.22 (m, 1H).

Example 4

HPLC retention time: 13.11 min.

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : ppm 7.21-7.09 (m, 3H), 6.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.20-3.17 (m, 2H), 2.81-2.68 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.22 (m, 1H).

Example 5

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : ppm 7.20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (s, J = 7.6 Hz, 3H), 5.27 (dd, J = 18.1 and 18.9 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.27-3.24 (m, 2H), 2.81-2.68 (m, 2H), 2.36 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.63 (m, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.13 (m, 3H).

[0052] Example 6

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : ppm 7.24 (m, 1H), 7.15-7.03 (m, 3H), 5.40 (dd, J = 16.0 and 22.0 Hz, 2H), 3.

50 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.96-2.91 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.28 (m, 1H).

Example 7

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : ppm 7.27 (m, 1H), 7.03-6.91 (m, 3H), 5.32 (dd, J = 16.0 and 17.8 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.27 (m, 1H).

Example 8

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : ppm 5.36-5.33 (m, 1H), 4.72 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.65-3.43 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

MS (FAB+) 361(M⁺+1, 100%); HRMS (FAB+) calcd for C₁₈H₂₃O₂N₆ 361.2351, found 361.2379.

Example 9

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : ppm 7.41-7.39 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.93-6.91 (m, 1H), 5.45 (d, J = 17.0 Hz, 3H), 5.40 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 2H), 1.91-1.89 (m, 1H), 1.70-1.69 (m, 1H), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.28-1.24 (m, 1H).

[0053] Example 10

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : ppm 10.97 (s, 1H), 8.23-8.22 (m, 3H), 7.88 (dd, J = 1.0 and 7.7 Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.39-3.28 (m, 2H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.88-2.87 (m, 1H), 1.9

3-1.92 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 2H).

Example 11

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : ppm 5.26-5.23 (m, 1H), 4.82-4.79 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.41-3.39 (m, 2H), 2.10-2.09 (m, 1H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.72 (s, 6H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.53-1.48 (m, 2H).

Example 12

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : ppm 7.72-7.70 (m, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 5.55 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.73-1.45 (m, 2H), 1.29-1.17 (m, 1H).

Example 13

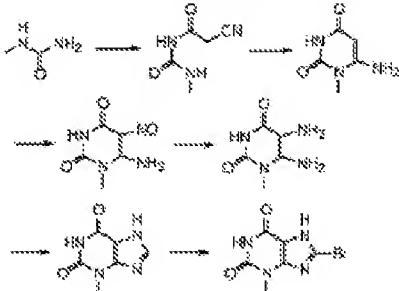
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : ppm 7.60-7.58 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H), 5.41 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.33-3.26 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.75-1.46 (m, 2H), 1.29-1.18 (m, 1H).

Example 14

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : ppm 7.43-7.38 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 1H), 5.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.18-3.04 (m, 2H), 1.89-1.28 (m, 6H).

[0054] Reference Example 1

8-bromo-3-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



(1) 2-cyano-N-[(methylamino)carbonyl]acetamide

N-methylurea (148.16 g) and acetic acid (184.80 g) acetic anhydride solution (500ml) were stirred for 3 hours at 70°C. The mixture was allowed to cool to room temperature and allowed to stand over night. The precipitated solids were filtered off and dried at reduced pressure, giving the target material (197.46 g) in the form of white solids.

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : ppm 10.54 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.69 (m, 3H).

MS (EI+) 141(M⁺, 62%).

(2) 6-amino-1-methyluracil

A 10% sodium hydroxide solution (1400 ml) of N-methyl cyanoacetyl urea (197.46 g) was stirred for 2 hours at 70°C. The mixture was allowed to cool to room temperature, and concentrated hydrochloric acid was added to adjust the pH to 6.0. The precipitated solids were filtered off and dried at reduced pressure, giving the target material (92.43 g) in the form of white solids.

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : ppm 10.32 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.17 (s, 3H).

MS (EI+) 141(M⁺, 100%).

(3) 6-amino-1-methyl-5-nitouracil

6-amino-1-methyl uracil (92.02 g) and acetic acid (120 ml) were suspended in water (1500 ml) at -5°C, and the solution was stirred for 1 hour as an aqueous solution (100 ml) of sodium nitrite (49.48 g) was added in the form of drops. The mixture was then gradually cooled to room temperature and stirred for 4 hours. The precipitated solids were filtered off and dried at reduced pressure, giving a reddish violet crude product (168.64 g) containing water.

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : ppm 12.91 (s, 1H), 3.18 (s, 3H).

MS (EI+) 170(M⁺, 100%).

[0055] (4) 5,6-diamino-1-methyl uracil

The 6-amino-1-methyl-5-nitouracil (168.64 g) obtained in (3) was suspended in 28% aqueous ammonia (1000 ml), and sodium dithionite (390 g) was gradually added over a period of 2 hours at room temperature. The mixture was stirred for 1 hour at 50°C and was then stirred over night at room temperature. The precipitated solids were filtered off and dried at reduced pressure, giving the target material in the form of white solids (105.41 g).

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : ppm 10.54 (br, 1H), 6.13 (s, 2H), 3.21 (s, 3H).

MS (EI+) 156(M⁺, 100%).

(5) 3-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

Concentrated hydrochloric acid (4 ml) was added to 5,6-diamino-1-methyl uracil (105.41 g) and trimethyl ortho-formate (500 ml) dimethyl formamide (500 ml) solution, and the mixture was stirred for 2 hours at 120°C. The precipitated solids were filtered off and washed with dimethyl formamide (300 ml) and then diethyl ether (300 ml). The product was then dried at reduced pressure, giving the target material in the form of white solids (83.00 g).

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : ppm 13.50 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 3.37 (s, 3H).

MS (EI+) 166(M⁺, 100%).

(6) 8-bromo-3-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

Bromine (6.15 ml) was added in the form of drops at room

temperature to 3-methyl xanthine (16.61 g) and sodium acetate (16.41 g) acetic acid solution (300ml), and the mixture was stirred for 3 hours at 65°C. The mixture was cooled to 10°C, water (200 ml) was added, and the mixture was stirred for 30 minutes. The precipitated solids were filtered off and washed with acetic acid-water (1:1, 100 ml) and then diethyl ether (200 ml). The product was dried at reduced pressure, giving the target material in the form of white solids (17.12 g).

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : ppm 14.31 (br, 1H), 1.21 (s, 1H), 3.32 (s, 3H).

MS (EI+) 244(M⁺, 100%).

[0056] Reference Example 2

7-benzyl-8-bromo-3-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione

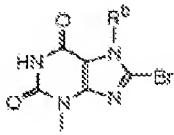


A mixture of the 8-bromo-3-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (3.13 g) of Reference Example 1, benzyl chloride (1.46 ml), potassium carbonate (1.76 g), and dimethyl formamide (80 ml) was stirred for 22 hours at 25°C. The reaction mixture was transferred to saturated sodium chloride aqueous solution (300 ml) and extracted with ethyl acetate (200 ml). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and then concentrated at reduced pressure. The residue was recrystallized from chloroform and ether, giving the target material (333 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : ppm 11.34 (s, 1H), 7.38-7.24 (m, 5H), 5.48 (s, 2H), 3.32 (s, 3H).

MS (FAB+) 335(M⁺+1, 6%); HRMS (FAB+) calcd for C₁₁H₁₂O₂N₄Br 335.0143, found 335.0155.

[0057] The compounds of Reference Examples 3 through 11 were synthesized in the same manner as in Reference Example 2.



Ref. Ex. No.	R ^b
Ref. Ex. 3	2-methylbenzyl
Ref. Ex. 4	3-methylbenzyl
Ref. Ex. 5	2-fluorobenzyl
Ref. Ex. 6	3-fluorobenzyl
Ref. Ex. 7	3-methyl-2-but enyl
Ref. Ex. 8	2-chlorobenzyl
Ref. Ex. 9	2-cyano benzyl
Ref. Ex. 10	2-trifluoromethylbenzyl
Ref. Ex. 11	2-bromobenzyl

[0058] Reference Example 3

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : ppm 11.31 (s, 1H), 7.31-7.06 (m, 4H), 5.47 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

Reference Example 4

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : ppm 11.34 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.19-7.00 (m, 3H), 5.44 (s, 2H), 3.33

(s, 3H), 3.29 (s, 3H).

Reference Example 5

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : ppm 11.34 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.35 (s, 3H).

Reference Example 6

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ : ppm 11.36 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.18-7.06 (m, 3H), 5.50 (s, 2H), 3.35 (s, 3H).

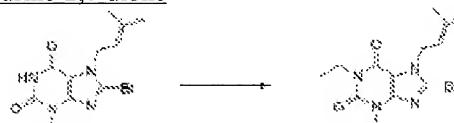
Reference Example 7

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : ppm 7.98 (s, 1H), 5.30-5.26 (m, 1H), 4.92 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.69 (s, 3H).

MS (FAB+) 313(M⁺+1, 15%); HRMS (FAB+) calcd for C₁₁H₁₂O₂N₄Br 313.0300, found 313.0297.

[0059] Reference Example 12

8-bromo-1-ethyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-but enyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione



Sodium hydroxide (153 mg, 60% oil-based) was added to a dimethyl formamide (20 ml) solution of the 8-bromo-3-methyl-7-(3-methyl-2-but enyl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (800 mg) obtained in Reference Example 7 at 5°C, and the mixture was stirred for 15 minutes. Ethyl iodide (306 μ l) was added, and the mixture was stirred for 1 hour at 25°C. The reaction mixture was transferred to saturated sodium chloride aqueous solution (200 ml) and extracted with ethyl acetate (100 ml). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and then concentrated at reduced pressure. The residue was washed with hexane and dried at reduced pressure and at 50°C, giving the target material (493 mg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : ppm 5.31-5.27 (m, 1H), 4.97 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

MS (FAB+) 341(M⁺+1, 100%); HRMS (FAB+) calcd for C₁₃H₁₈O₂N₄Br 341.0613, found 341.0604.

[0060] Test Example

Assay of inhibitory action on DPP-IV in bovine plasma

Bovine plasma containing the DPP-IV enzyme was diluted with assay buffer (25 mM Tris-HCl, 140 mM NaCl, 10 mM KCl, pH 7.9), and 50 μ l portions were added to microassay plates. 1 μ l portions of compound solution were added and mixed, and the mixtures were incubated at room temperature. Substrate (Glycyl-L-Proline-4-Methyl-Coumaryl-7-Amide, Peptide Research Institute) was diluted to 0.2 mM with assay buffer, 50 μ l portions were added, the mixtures were stirred and incubated at room temperature, and 100 μ l portions of 25% acetic acid aqueous solution were added to stop the reaction. The fluorescent intensity was determined using a fluorescent plate

reader at an excitation wavelength of 360 nm and a measurement wavelength of 460 nm. Assuming the difference in fluorescent intensity to be 100% between background wells (reaction stopped with the addition of 25% acetic acid aqueous solution prior to the addition of substrate) and control wells (no compound added), the fluorescent intensity of the wells to which compounds had been added was interpolated, and the residual enzyme activity at the time the compounds were added was calculated (relative value). The concentration of compound resulting in 50% inhibition of enzyme activity (IC_{50}) was calculated based on the relative residual enzyme activity at the time the compounds were added in varying concentrations. The

compounds of Examples 2 and 4, as well as the compound of Example 61 in WO 02/02560 (as a comparative compound), were tested as described above. The results are given in Table 1.

[Table 1]

Compound	IC_{50} (nM)
Compound of Example 2	75
Compound of Example 4	21
Comparative Compound	900

[0061]

[Effect of the Invention]

The present invention is able to provide safer, less toxic compounds having high DPP-IV-inhibiting activity.

[Continued from front page]

(51) Int. Cl.⁷

A 61 P 3/04
 3/10
 13/08
 19/02
 29/00 101
 31/18
 35/04
 37/00
 37/06
 41/00
 43/00 101
 111
 123

ID Code(s)

FI
A 61 P 3/04
 3/10
 13/08
 19/02
 29/00 101
 31/18
 35/04
 37/00
 37/06
 41/00
 43/00 101
 111
 123

Theme Code(Ref)